

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Zentrum für Konservative Onkologie
Innere Klinik (Tumorforschung)

**Langzeitergebnisse nach Induktionsbehandlung der
akuten myeloischen Leukämie
mit Cytosinarabinosid und Idarubicin**

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von
Sebastian Sohrab
aus Erlangen

2006

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. Michael Flaßhove
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. J. Dürig

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Oktober 2007

Teile dieser Arbeit sind im Oktober 2000 in den Annals of Hematology unter dem Titel:

„Long-term survival after induction therapy with idarubicin and cytosine arabinoside for de novo acute myeloid leukemia“

veröffentlicht worden (Ann Hematol Vol. 79 Issue 10 Pages 533-42).

Inhalt

INHALT	4
2 EINFÜHRUNG	5
2.1 INZIDENZ	5
2.2 ÄTIOLOGIE	6
2.3 KLASSIFIKATION	7
2.4 KLINIK.....	11
2.5 THERAPIE	11
2.5.1 INDUKTIONSTHERAPIE	12
2.5.1.1 CYTOSINARABINOSID (ARA-C).....	13
2.5.1.2 IDARUBICIN.....	13
2.5.2 POSTREMISSIONSTHERAPIE	14
2.5.2.1 KONSOLIDIERUNGSCHEMOTHERAPIE	15
2.5.2.2 KNOCHENMARK- ODER STAMMZELLTRANSPLANTATION	15
2.5.2.3 ERHALTUNGSCHEMOTHERAPIE	17
2.5.3 NEUERE THERAPIEANSÄTZE	17
2.5.4 SUPPORTIVTHERAPIE	19
2.6 ZIEL DIESER ARBEIT	20
3 MATERIAL UND METHODEN	21
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	21
3.2 DIAGNOSESICHERUNG	21
3.3 PROGNOSEGRUPPEN.....	21
3.4 THERAPIE	22
3.4.1 INDUKTIONSPHASE	22
3.4.2 POSTREMISSIONSTHERAPIE	23
3.4.3 ALTERNATIVE THERAPIE (SALVAGE).....	24
3.5 AUSWERTUNG	24
4 ERGEBNISSE	26
4.1 BEOBACHTUNGSZEITRAUM UND PATIENTENEINSCHLUSS	26
4.2 PATIENTENKOLLEKTIV.....	26
4.3 DIAGNOSTISCHE PARAMETER	27
4.4 THERAPIEDATEN	28
4.5 TOXIZITÄT DER INDUKTIONSTHERAPIE	30
4.6 VERLAUFSDATEN	31
4.6.1 GESAMTÜBERLEBEN	31
4.6.2 KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN.....	34
4.6.3 POSTREMISSIONSTHERAPIE	36
4.6.4 MULTIVARIATE ANALYSE	37
5 DISKUSSION	38
6 ZUSAMMENFASSUNG	44
7 LITERATUR.....	45
8 DANKSAGUNG.....	54
9 LEBENS LAUF	55

2 Einführung

Leukämien sind maligne klonale Neoplasien des hämatopoetischen Systems. Traditionell unterteilt man zwischen akuten und chronischen Leukämien. Die chronischen Leukämien werden heute entsprechend ihrer Biologie entweder den niedrig malignen Lymphomen (CLL - chronisch lymphatische Leukämie) oder dem myeloproliferativen Syndrom (CML - chronisch myeloische Leukämie) zugerechnet. Bei den akuten Leukämien, die im Vergleich zu den chronischen Leukämien häufig einen raschen, gelegentlich foudroyanten Verlauf zeigen, kann man in der Regel nach der Herkunft der malignen Zellen zwischen der lymphatischen (ALL - akute lymphatische Leukämie) und der myeloischen Leukämie (AML - akute myeloische Leukämie) unterscheiden.

Die AML ist durch das ungezügelte Wachstum differenzierungs- und reifungsgestörter myeloischer Vorläuferzellen charakterisiert. Mit Infiltration des Knochenmarks wird das Wachstum normaler hämatopoetischer Zellen supprimiert. Unbehandelt führt die hieraus entstehende Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie mit der Folge von Infektionen und/oder hämorrhagischen Diathesen rasch zu einem lebensbedrohlichen Krankheitszustand.

2.1 Inzidenz

Die Inzidenz der akuten myeloischen Leukämie beträgt etwa 2-4 Personen auf 100.000 Einwohner pro Jahr mit geringen regionalen Unterschieden, wobei die Inzidenz mit steigendem Lebensalter zunimmt (Alderson 1980; Sandler 1987). Im Alter unter 30 Jahren erkrankt weniger als eine Person pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Sandler 1987), im Alter von 60 Jahren erkranken jedoch mehr als 5 Personen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und im Alter von 80 Jahren 17 Personen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Rowe 2000). Das mediane Alter liegt bei 65 Jahren (Sorensen et al. 1993). Es lassen sich keine nennenswerten Unterschiede in der Inzidenz der AML zwischen verschiedenen Staaten oder Rassen ausmachen, wenngleich die Datenlage noch für viele Bereiche der Erde unzureichend ist (Alderson 1980).

2.2 Ätiologie

Die Ätiologie der akuten myeloischen Leukämie ist weitgehend ungeklärt. In wenigen Fällen ist die AML durch eine Exposition mit kanzerogenen Noxen bedingt oder mit einer genetischen Prädisposition assoziiert. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer solchen „sekundären“ AML bezeichneten Leukämie gelten derzeit:

- Ionisierende Strahlung.

Dies beinhaltet den Umgang mit radioaktiven Stoffen (z.B. Radium), die Umgebungsstrahlung (z.B. Radon im Boden und Gebäuden), den Gebrauch ionisierender Strahlung zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken und die Strahlenbelastung nach Reaktorunfällen und Atombombenexplosionen (Beebe et al. 1978; Boice and Hutchison 1980; Stewart 1982; Moloney 1987).

- Exposition gegenüber zyklischen Kohlenwasserstoffen (z.B. Benzol).

Bei Arbeitern mit Benzolexposition konnte eine signifikant höhere Leukämieinzidenz als bei Kontrollgruppen festgestellt werden (Infante et al. 1977; Cronkite 1987; Austin et al. 1988).

- Erkrankungen mit Chromosomenaberrationen.

Beim Down Syndrom steigt das Risiko eine AML zu entwickeln auf das 20-fache gegenüber der Normalbevölkerung an (Conen and Erkman 1966; Rowley 1981).

- Eine vorangegangene Chemo- und/oder Strahlentherapie.

Insbesondere bei Patienten mit Morbus Hodgkin wurde posttherapeutisch ein gehäuftes Auftreten akuter Leukämien beschrieben (Cadman et al. 1977; Coleman et al. 1977; Travis et al. 1993). Eine besondere Rolle nehmen hier das Alkylanz Procarbacin und das Glycosidderivat des Podophyllotoxins Etoposid ein (Bennett et al. 1987; Kaldor 1990). Die hierdurch induzierten therapiebedingten Leukämien (t-AML) sind durch bestimmte zytogenetische Aberrationen wie dem kompletten oder partiellen Verlust

von Chromosom 5 oder 7 nach Alkylantiengabe oder balancierten Translokationen der Chromosomen 11q23 und 21q22 nach vorangegangener Therapie mit DNA Topoisomerase II Inhibitoren gekennzeichnet (Pedersen-Bjergaard et al. 1993; Pedersen-Bjergaard et al. 2002). Sie entwickeln sich oft über das Zwischenstadium eines Myelodysplastischen Syndroms (MDS). Hierbei handelt es sich um eine klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle mit normo- oder hyperzellulärem Knochenmark und peripherer Zytopenie einer oder mehrerer hämatopoetischer Zellreihen, sowie einem variablen Blastenanteil, der definitionsgemäß jedoch unter 30% liegt.

Bei der de-novo-AML sind häufig chromosomale Veränderungen des malignen Zellklons nachweisbar (Schoch et al. 2003). Die chromosomalen Veränderungen bestehen zum Teil in balancierten Translokationen, welche für Transkriptionsfaktoren kodierende Gene involvieren. Es kann zu einer Aktivierung von Onkogenen, z.B. DEK-CAN (Translokation 6;9) oder PML-RAR α (Translokation 15;17) kommen. Für einige chromosomale Veränderungen sind die aus der Translokation resultierenden intranukleären und intrazellulären Veränderungen, die letztendlich in ein ungehemmtes Zellwachstum münden, bekannt. Einzelne chromosomale Veränderungen lassen sich spezifischen prognostischen Subgruppen zuordnen (Arber et al. 2003; Grimwade et al. 2004).

2.3 Klassifikation

Die AML wurde bislang nach dem vorherrschenden Zelltyp, beschrieben durch Morphologie und zytochemische Färbungen (Peroxidase, Perjodschiffsäure, unspezifische Esterase), in verschiedene Subtypen unterteilt. Zur modernen Standarddiagnostik gehört jedoch seit langem auch die Immunphänotypisierung mit Hilfe monoklonaler Antikörper, die Chromosomenanalyse sowie der Nachweis spezifischer Translokationen mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Diese Methoden tragen wesentlich zur Klassifizierung des Leukämietyps bei und sind wichtiger Bestandteil der Differentialdiagnose zur akuten lymphatischen Leukämie. Die bislang gebräuchlichste und dieser Arbeit zugrunde liegende Unterteilung erfolgt nach der von der French-American-British-Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Klassifikation, welche in der

nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt ist (Bennett et al. 1976; Bennett et al. 1985; Cheson et al. 1990).

Tabelle 1: FAB-Klassifikation (French-American-British) der AML

M0 Blasten mit Kriterien einer minimalen myeloischen Differenzierung

Ursprünglich waren alle Formen, die zytochemisch keine myeloische Differenzierung erkennen ließen, als lymphoblastisch eingestuft worden. Als M0 wurden später die Fälle abgegrenzt, die keine lymphatischen Marker aufwiesen, jedoch eine geringfügig myeloische Differenzierung aufwiesen. Zu den Kriterien gehören der Nachweis der Myeloperoxidase sowie eine positive Reaktion monoklonaler Antikörper gegen myeloische Antigene (CD 13, CD 14, CD 33).

Zytogenetik: inv(3q26) in 1% der Fälle

Häufigkeit: 2-4%

M1 Myeloblastische Leukämie ohne Ausreifungstendenz

Wenig differenzierte Blasten ohne Reifungstendenz. Ungranulierte bzw. wenig granulierte Blasten (Typ I und II) und/oder Auerstäbchen. 3% oder mehr Peroxidase (POX) positive Blasten.

Häufigkeit: 15-20%

M2 Myeloblastische Leukämie mit Differenzierungstendenz

Differenzierung bis zum Promyelozyten. Mehr als 50% Myeloblasten und Promyelozyten. Häufig Granula und einzelne Auerstäbchen. 50% oder mehr POX positive Zellen.

Zytogenetik: t(8;21) (q22;q22) in 40% der Fälle, t(6;9) in 1% der Fälle

Häufigkeit: 30%

M3 Promyelozytenleukämie

Überwiegen von abnormen, hypergranulierten Promyelozyten. Zahlreiche azurophile Granula. Bündel von Auerstäbchen („faggots“). Häufig von einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) begleitet.

Zytogenetik: t(15;17) (q22;q11-12) in 98% der Fälle

Häufigkeit: 5-10%

M3V bezeichnet eine variante Form der M3 (mikrogranuläre Form). Charakteristisch ist das Auftreten von hypergranulierten Promyelozyten im peripheren Blut.

Häufigkeit: 1%

M4 Myelomonozytäre Leukämie

>20% Promonozyten und Monozyten. >20% Myeloblasten und Promyelozyten. Häufig: KM ähnelt einer M2 Leukämie und peripheres BB zeigt monozytoides Bild.

Zytogenetik: (11)(q23) in 20% der Fälle

Häufigkeit: 15-20%

M4Eo Kriterien wie M4, jedoch zusätzlich $\geq 5\%$ Eosinophile unter den nicht-erythropoetischen Zellen im KM.

Zytogenetik: inv (16) (p13;q22) in 80% der Fälle

M5 Monozytenleukämie

>80% oder mehr der nichterythropoetischen Zellen sind Blasten.

Häufigkeit: 10-15%

Es werden folgende Subtypen unterschieden:

M5A $\geq 80\%$ undifferenzierte Monoblasten

Zytogenetik: (11)(q23) in 20% der Fälle

M5B <80% undifferenzierte Monoblasten, mindestens 20% der monozytären Zellen sind differenzierte Zellformen.

M6 Erythroleukämie

Mehr als 50% der Zellen sind erythropoetisch. Die Erythroblasten sind stark atypisch und oft im peripheren Blut zu finden. Anteil von mindestens 30% nichterythropoetischer Blasten (falls Anteil geringer, liegt ein MDS vor).

Häufigkeit: 3-4%

M7 Megakaryoblastenleukämie

Über 30% unreife, sehr polymorphe Megakaryoblasten. Selten morphologische Differenzierungsmerkmale. Die Blasten lassen sich mit

Hilfe immunologischer Marker (monoklonale Antikörper CD41, CD61) oder durch Antikörper gegen Willebrand-Faktor sowie die Elektronenmikroskopie als thrombopoetische Zellen identifizieren.

Zytogenetik: t(1;22) in 5% der Fälle

Häufigkeit: 2-4%

Neben der FAB-Klassifikation ist 1999 eine WHO Klassifikation erstellt worden, die sich vor allem an der unterschiedlichen Prognose und somit auch unterschiedlichen Behandlung orientiert (Harris et al. 2000).

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der AML

AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Translokationen

- AML mit t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alpha)/ETO
- Akute Promyelozytenleukämie, AML mit t(15;17)(q22;q11-12) und Varianten, PML/RAR alpha
- AML mit abnormer Knochenmarkseosinophilie; inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q11), CBFβ/MYH11X
- AML mit 11q23 Abnormalitäten

AML mit myelodysplastischen Merkmalen

- AML mit/ohne vorangegangenes MDS und dysplastischen Merkmalen in zwei oder mehr Zellreihen

AML und MDS als Folge einer Therapie

- AML als Folge einer früheren Therapie mit Alkylantien oder Topoisomerase-II-Inhibitoren

AML die nicht anderweitig klassifiziert ist

- Minimal differenzierte AML
- AML mit/ohne Reifungszeichen
- Akute Monozyten-, Megakaryozyten-, Myelomonozystenleukämie

2.4 Klinik

Das klinische Bild der AML ist zum einen durch die ineffektive Hämatopoese bestimmt. In der Regel liegt eine kurze Krankengeschichte vor, wobei als Hauptsymptome Abgeschlagenheit und Blässe, verursacht durch die Anämie, vermehrte Infektanfälligkeit und Fieber, verursacht durch die Granulozytopenie sowie eine hämorrhagische Diathese, verursacht durch die Thrombozytopenie, auftreten. Zum anderen finden sich Symptome, die durch die Infiltration von Organen durch leukämische Zellen bestimmt wird. Dabei muss die Leukozytenzahl nicht zwingend erhöht sein, bei deutlich erhöhten Leukozytenzahlen $> 150.000/\mu\text{l}$ (Hyperleukozytosesyndrom) ist die Prognose jedoch schlechter. Die häufig anzutreffende Anämie ist normochrom und normozytär, eine Thrombozytopenie liegt fast immer vor. Hepatomegalie, Splenomegalie oder Lymphknotenschwellungen treten ungefähr bei 20% der Patienten auf, häufiger jedoch bei jüngeren Patienten (Gale and Hoffbrand 1986). Insbesondere bei den monozytären Formen der AML (Subtyp M4 nach FAB) finden sich oft Hautinfiltrationen und/oder eine Hyperplasie der Gingiva.

Laborchemisch findet sich häufig eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) und der Harnsäurekonzentration als Ausdruck eines gesteigerten Zellumsatzes. Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie finden sich bei der Promyelozytenleukämie.

2.5 Therapie

Unbehandelt haben Patienten mit AML eine schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von nur 2 Monaten. 99% der Patienten überleben das erste Jahr nach Diagnosestellung nicht (Noon and Hess 1976).

Durch die Entwicklung der Purinanaloga Mitte der 40er Jahre ergaben sich erste therapeutische Ansatzpunkte für die Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie. Erst Anfang der 60er Jahre begann mit der Einführung von Cytosinarabinosid (Ara-C) und Anthrazyklinen, darunter Daunorubicin und Doxorubicin, die Therapie der AML nach heutigem Standard (Ellison et al. 1968; Bodey et al. 1969; Weil et al. 1973; Wiernik 1976). In der Folge konnten

unter Kombination der Substanzen Remissionsraten von 50 bis 70% erreicht werden (Vogler et al. 1984; Petti et al. 1990; Schiller et al. 1992). Das Anthrazyklin Idarubicin, in der Kombination mit Ara-C als Remissionsinduktion seit Anfang der 90er Jahre eingesetzt, ist möglicherweise aufgrund seiner speziellen Pharmakokinetik anderen Anthrazyklinen bezüglich Remissionsraten und Überleben überlegen (Berman et al. 1997; Vignetti et al. 2003).

Primäres Ziel der Behandlung ist die Elimination des leukämischen Zellklones und die Wiederherstellung der physiologischen Hämatopoese (Induktionstherapie). Grundsätzlich werden alle AML-Subtypen gleich behandelt mit Ausnahme der akuten Promyelozytenleukämie (Subtyp M3 nach FAB). Bei der akuten Promyelozytenleukämie (APL) liegt in über 90% eine Translokation t(15;17) vor. Das entstehende Fusionsgen (PML-RAR α) führt zu einer Differenzierungsblockade, welche durch die Gabe von all-trans-Retinolsäure (ATRA) überbrückt werden kann. Unter einer ATRA Therapie konnten Remissionen in 70-80% bei gleichzeitiger Reduzierung der häufig auftretenden Koagulopathien nachgewiesen werden (Tallman et al. 1997). Auch für Arsen-trioxyd konnten in jüngerer Vergangenheit Remissionen bei der APL gezeigt werden (Soignet et al. 1998). Bei der aus einem MDS entstandenen AML haben die üblichen Standardtherapien schlechtere Remissionsraten und höhere Rezidivraten gezeigt (de Witte et al. 1995).

Während die kurzfristige Wiederherstellung der Hämatopoese bei der AML in den meisten Fällen gelingt, kommt es durch residuelle Leukämiezellen bei vielen Patienten innerhalb von Wochen bis Jahren zu einem Rückfall. Deshalb besteht das zweite Ziel der Therapie in der Erhaltung der Remission (Postremissionstherapie).

2.5.1 Induktionstherapie

Zur Remissionsinduktion wurde in den vergangenen Jahren fast ausschließlich die dreitägige Gabe eines Anthrazyklins kombiniert mit Ara-C (100-200 mg/m²/Tag) über 5 bzw. 7 Tage eingesetzt. Die hierunter erreichten Remissionsraten liegen zwischen 60 und 80% (Berman 1997). In einigen Studien

wurde zusätzlich Etoposid oder 6-Thioguanin verabreicht (Schiller et al. 1992; Bishop et al. 1996; Berman 1997; Büchner et al. 1999).

2.5.1.1 Cytosinarabinosid (Ara-C)

Cytosinarabinosid gehört zu den Antimetaboliten und ist ein Pyrimidinanalogon. Der zytotoxische Effekt wird durch den aktiven Metaboliten Cytarabintriphosphat (Ara-CTP) vermittelt. Dieser entsteht mittels Phosphorylierung durch die Desoxycytidinkinase. In mittlerer und hoher Dosierung gelangt Cytarabin Carrier-abhängig durch einfache Diffusion in die Zelle. Infolge kompetitiver Hemmung der DNA-Polymerase und Einbau der Substanz in den DNA-Strang wird die DNA-Synthese gehemmt. Ein Faktor der zellulären Resistenz ist eine Alteration der Desoxycytidinkinase mit verminderter Bildung von Ara-CTP und eine vermehrte Aktivität der Cytidineaminase, die Ara-C zu Ara-U abbaut.

Ara-C ist in einer Dosis von 10 mg/m² bis zu 3 g/m² Körperoberfläche (KOF) wirksam. Eine niedrigdosierte Ara-C Therapie kann in einer Dosierung von 10 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 12 Stunden subkutan im Rahmen einer palliativen Therapie bei älteren Patienten oder im Rezidiv verabreicht werden. Die Standarddosierung in der Induktionstherapie liegt bei 100-200 mg/m² KOF als 24 Stunden Infusion für 5-7 Tage (Berman et al. 1991; Preisler et al. 1987). In der Postremissionsphase, in einigen Protokollen aber auch in der Induktionsphase, werden als Einzeldosierungen bis 3 g/m² KOF verabreicht (Büchner et al. 1999; Lowenthal et al. 1999).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen neben einer Myelosuppression gastrointestinale Störungen, zentralnervöse Störungen, die vor allem bei höherer Dosierung auftreten (Baker et al. 1991) sowie Haut- und Schleimhautentzündungen.

2.5.1.2 Idarubicin

Idarubicin ist das 4-Demethoxy-Derivat von Daunorubicin. Es ist lipophiler als Daunorubicin und kann bei einer Bioverfügbarkeit von 30% auch oral verabreicht werden. Idarubicin ist etwa 5-mal stärker zytotoxisch als Daunorubicin und besitzt eine größere antineoplastische Wirkung auf leukämische Zellen

als bislang verwendete Anthrazykline (Ganzina et al. 1986; Scheulen 2003). Bei vergleichbaren hämatopoetischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen ist die Rate kardiotoxischer Nebenwirkungen geringer (Anderlini et al. 1995; Banning et al. 1987). Die Dosierung von Idarubicin liegt bei 10 - 12 mg/m² KOF z. B. an drei aufeinander folgenden Tagen (Wiernik et al. 1992; Berman 1993; Berman 1997).

Der Wirkmechanismus von Idarubicin ist dem der übrigen Anthrazykline ähnlich. Es lagert sich in die DNA ein und unterbricht die Synthese von Nukleinsäuren. Neben der Hemmung der Topoisomerase II induziert Idarubicin möglicherweise über die Bildung freier Sauerstoffradikale Strangbrüche in der DNA (Arcamone et al. 1975; Scheulen 2003).

Die Hauptmetabolisierung von Idarubicin erfolgt enzymatisch vorwiegend in der Leber zu Idarubicinol, das im Gegensatz zu den reduzierten Metaboliten der anderen Anthrazykline eine der Ausgangsverbindung vergleichbare Zytotoxizität hat.

Die Pharmakokinetik der Substanz ist sowohl bei isolierter peroraler als auch intravenöser Verabreichung als Bolusinjektion oder Dauerinfusion untersucht worden (Robert et al. 1992). Wichtigster Metabolit ist 4-Demethoxy-Idarubicinol (Daunorubicinol), das mit etwa 40 Stunden eine doppelt so lange terminale Plasmahalbwertszeit hat wie die Ausgangsverbindung und dementsprechend schon kurz nach der Verabreichung im Plasma in höheren Konzentrationen als Idarubicin nachweisbar ist.

2.5.2 Postremissionstherapie

Obwohl in einzelnen Fällen nach Durchführung einer einmaligen Chemotherapie lang anhaltende Remissionen beschrieben worden sind (Vaughan et al. 1980), ist unter kurativem Therapieansatz aufgrund der längeren mittleren Remissionsdauer immer eine Postremissionstherapie indiziert (Cassileth et al. 1988), da die meisten Patienten innerhalb der ersten drei Jahre nach Remissionseintritt ein Rezidiv entwickeln, dessen Ursache wahrscheinlich die bei der Induktion verbliebenen residuellen leukämischen Zellen sind (Powles et

al. 1979). Um eine möglichst lange Remissionsdauer und damit eine Heilung zu erreichen, sind in der Postremissionsphase verschiedene therapeutische Möglichkeiten überprüft worden (Büchner et al. 1992). Ziel ist die Reduzierung und im günstigsten Fall die Eliminierung der residuellen Leukämiezellen. Zu diesen Modalitäten gehören die Konsolidierungs- und Erhaltungskemotherapie, sowie myeloablative Maßnahmen mittels Chemo- und Radiotherapie mit anschließender allogener, autologer Knochenmark- oder peripherer Stammzelltransplantation.

2.5.2.1 Konsolidierungskemotherapie

Die Konsolidierung bestand in früheren Jahren häufig in einer Wiederholung der Induktionstherapie nach Erreichen einer Vollremission. Neuere Untersuchungen haben eine deutliche Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch eine Konsolidierungstherapie mit hochdosiertem Cytarabin gezeigt. In einer Untersuchung der Cancer and Leukemia Group B (CALGB) konnte für Patienten in Remission, die vier Zyklen Cytarabin in einer Dosierung von $2 \times 3\text{g/m}^2$ KOF pro Tag erhielten ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber einer Standarddosierung Cytarabin gezeigt werden (Mayer et al. 1994). Auch in einer Studie der Southwest Oncology Group (SWOG) konnte für jüngere Patienten, die eine Hochdosischemotherapie als Induktion und Konsolidierung erhielten, die besten Postremissionsergebnisse gezeigt werden (Weick et al. 1996). Bei Verwendung einer höherdosierten Konsolidierungstherapie liegen die Raten des krankheitsfreien Überleben bei 35 - 40%, es profitieren vor allem jüngere Patienten mit einem Alter <60 Jahre von der Konsolidierungskemotherapie (Cassileth et al. 1988; Mayer et al. 1994; Weick et al. 1996; Büchner et al. 1999). Das optimale Schema einer Konsolidierungskemotherapie sowie die günstigste Dosierung und Dauer sind weiterhin Gegenstand klinischer Studien.

2.5.2.2 Knochenmark- oder Stammzelltransplantation

Das therapeutische Prinzip einer Knochenmark- oder Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien besteht darin, die maligne und physiologische

Hämatopoese durch eine hochdosierte zytotoxische Behandlung mittels Chemotherapie oder Ganzkörperbestrahlung zu vernichten und durch das Knochenmarkstransplantat eines geeigneten Spenders zu ersetzen. Hierbei unterscheidet man die allogene Knochenmarkstransplantation durch HLA-identische Geschwister oder Fremdspender von der autologen Knochenmarkstransplantation.

Die allogene Transplantation nach einer radio-chemotherapeutischen Konditionierungstherapie ist gegenwärtig die wirksamste remissionserhaltende Therapie bei Patienten bis 60 Jahren mit HLA-identischem blutsverwandten Spender (Zittoun et al. 1995; Frassoni et al. 1996; Reiffers et al. 1996; Jourdan et al. 1997; Slovak et al. 2000; Suciu et al. 2003). Die allogene KMT wird innerhalb von 2-3 Monaten nach Erreichen der ersten Vollremission durchgeführt. Das antileukämische Potential der allogenen KMT, welches durch einen immunologischen Graft-versus-Leukämie Effekt bedingt ist, lässt diese Therapieform auch in fortgeschritteneren Stadien und im Rezidiv sinnvoll erscheinen. So konnte mit der allogenen KMT bei Krankheitspersistenz nach Induktionschemotherapie in einigen Fällen eine Vollremission erreicht werden und in fortgeschrittenen Stadien ein Langzeitüberleben dokumentiert werden (Greinix et al. 1998). Zu welchem Zeitpunkt bei Patienten ohne gewebesverträglichen familiären Spender eine allogene Transplantation mit nichtverwandten HLA-identischen Spendern durchgeführt werden sollte, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Bei der autologen Knochenmarkstransplantation handelt es sich um die Re-transfusion patienteneigener Knochenmarkzellen. Diese werden in der ersten Vollremission entnommen, kryokonserviert und entweder in der ersten oder in weiteren Remissionen, nach vorausgegangener intensiver Radiochemotherapie, übertragen. Insbesondere ältere Patienten in der ersten Remission scheinen von diesem Vorgehen zu profitieren (Cahn et al. 1995). Von einem eindeutigen Vorteil für das rezidivfreie Langzeitüberleben kann bei der autologen KMT gegenüber der Postinduktionschemotherapie bislang jedoch nicht gesprochen werden (Harousseau et al. 1997). Gegenüber der allogenen KMT sind die Therapieergebnisse schlechter und weisen bei Transplantation in der

ersten Vollremission ein signifikant höheres Rezidivrisiko auf. Darüber hinaus hat das Vorliegen günstiger oder ungünstiger Chromosomentranslokationen einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben, so dass Patienten mit günstigen Chromosomenanomalien in der Regel nicht in der ersten Remission transplantiert werden (Beelen et al. 1991; Grimwade et al. 1998; Slovak et al. 2000; Suciú et al. 2003).

2.5.2.3 Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie ist eine zyklische Chemotherapie, die meist in geringerer Dosierung für bis zu drei Jahren gegeben wird (Preisler et al. 1987). Wenngleich einige Studien ein verbessertes Überleben unter einer Erhaltungstherapie zeigen konnten (Büchner et al. 1985), liegen derzeit keine eindeutigen Ergebnisse für einen Überlebensvorteil gegenüber der kurzzeitigen höherdosierten Konsolidierungstherapie vor. Insgesamt scheint die Bedeutung der Erhaltungstherapie mit der Intensivierung der Induktionstherapie abzunehmen, da als kritische Phase der Behandlung der AML die ersten ein bis zwei Monate angesehen werden (Mandelli et al. 1992).

In jüngerer Vergangenheit wurde wiederholt Interleukin 2 (IL-2) aufgrund positiver immunmodulatorischer Effekte durch Stimulation der Aktivität zytotoxischer T-Zellen und natürlicher Killerzellen in der Postremissionstherapie eingesetzt (Bergmann et al. 1995; Cortes et al. 1999; Ganser et al. 2000). Über eine mögliche Verlängerung der Remissionsdauer durch den antileukämischen Effekt von IL-2 mit Elimination residueller Leukämiezellen kann derzeit noch keine abschließende Aussage gemacht werden (Ganser et al. 2000).

2.5.3 Neuere Therapieansätze

- Antitumorale Therapie mit monoklonalen Antikörpern

Diese Therapieform basiert auf der Tatsache, dass die Tumorzellen ein oder mehrere spezifische Tumorantigene auf ihrer Oberfläche exprimieren und sich so von normalen somatischen Zellen unterscheiden. Bei der AML wird ein konjugierter monoklonaler Antikörper mit einem zytotoxischen Kopplungspartner verwendet. Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) ist ein

Anti-CD 33 Antikörper, an den Calicheamicin, ein Antitumorantibiotikum, gebunden ist (Hamann et al. 2002; Scheulen 2003). In einer Phase II Studie, bei der 77 Patienten über 60 Jahre im ersten Rezidiv Mylotarg® erhielten, kam es in 28% zu einer Remission und einer mittleren Überlebensdauer von 5,4 Monaten, was früheren Daten mit konventioneller Therapie im Rezidiv entspricht (Larson et al. 2002). Allerdings führt diese Substanz ebenso wie konventionelle Zytostatika zu einer Myelosuppression, da sich CD 33 auch auf physiologischen hämatopoetischen Zellen findet.

- Multidrugresistenz-Inhibitoren (MDR₁-Inhibitoren)

Die klassische Multidrugresistenz wird durch das MDR₁-Gen kodierte membrangebundene P-Glykoprotein (Pgp) charakterisiert (Larson 2003). Seine Funktion besteht in einem ATP abhängigen Export einiger Moleküle aus der Zelle, die als gemeinsame Strukturmerkmale ein aromatisches Ringsystem haben, zu denen beispielsweise die Anthrazykline zählen (Scheulen 2003). Quinine und PSC 833 als Vertreter dieser neuen MDR₁-Inhibitoren vermögen zwar die Rate kompletter Remissionen zu erhöhen, haben aber in einer aktuellen Untersuchung keinen Einfluss auf das Überleben (Baer 2002; Solary et al. 2003).

- Priming mit Wachstumsfaktoren

Die Sensibilisierung leukämischer Blasten durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren, bei gleichzeitiger Chemotherapie (vor allem Ara-C) war Gegenstand verschiedener Studien (Reuter et al. 1994). In einer aktuelleren randomisierten Untersuchung profitierten Patienten, die nach der Chromosomenanalyse zu der intermediären Prognosegruppe gehörten, signifikant von der G-CSF Therapie mit einem 4-Jahresüberleben von 45% gegenüber 35% bei Patienten ohne G-CSF Therapie (Löwenberg et al. 2003).

- Anti-Angionese Substanzen

AML Blasten sezernieren in über 50% aller Patienten vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth factor VEGF) (Fiedler et al. 2003). Sie präsentieren außerdem Rezeptoren für Stammzellenfaktor

und VEGF, welche für die gesteigerte Wachstumsstimulation und Apoptoseresistenz verantwortlich gemacht werden (Dias et al. 2002). In einer multizentrischen Untersuchung der Antiangiogene Substanz SU 5416 fand sich vor allem bei Patienten, deren Blasten hohe Spiegel von VEGF sezernierten, ein therapeutisches Ansprechen (Fiedler et al. 2003).

2.5.4 Supportivtherapie

Maßgeblich für die Letalität unter Therapie sind Infektionen, Blutungen und Organversagen. Während in der Phase der Remissionsinduktion Infektionen, Blutungen und Organversagen in erster Linie krankheitsbedingt sind und durch die Chemotherapie eine kausale Therapie dieser Probleme erfolgt, werden die oben genannten Komplikationen in der Postremissionsphase erst durch eine intensive Therapie ausgelöst. Folglich ist die Prophylaxe und Beherrschung dieser Komplikationen für die Durchführbarkeit der Postremissionsbehandlung von zentraler Bedeutung.

Zu den wichtigsten Maßnahmen der Supportivtherapie gehören:

- der Blutzellersatz zur symptomatischen Therapie der Anämie. Außerdem ist die Gabe von Thromozytenkonzentraten zur Vermeidung von Blutungskomplikationen erforderlich. Diese sollten per Zellseparationsverfahren gewonnen werden und HLA-kompatibel sein um eine Alloimmunisierung durch Bildung von Antikörpern des Empfängers gegen Antigene des Spenders zu verzögern.
- Der antimikrobiellen Kombinationstherapie zur Prophylaxe und Behandlung infektiöser Komplikationen kommt eine besondere Bedeutung zu, da die Rate an Todesfällen durch bakterielle und mykotische Infektionen nach der Induktionstherapie bei Patienten in Hypoplasie altersabhängig bei 15 - 25% liegt (Löwenberg et al. 1999).
- Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Die posttherapeutische Gabe von G-CSF unmittelbar nach Ende der Induktionstherapie kann

die Dauer der therapieinduzierten Neutropenie verkürzen und darüber hinaus Remissionsrate und -dauer verbessern (Kern et al. 1998).

2.6 Ziel dieser Arbeit

Die Initialbehandlung (Remissionsinduktion) akuter myeloischer Leukämien (AML) ist in den vergangenen 15 Jahren auf der Basis umfangreicher Therapiestudien zunehmend standardisiert worden. In der Inneren Klinik des Zentrums für konservative Onkologie und -therapie und in der Abteilung Hämatologie im Universitätsklinikum Essen wurden Patienten mit der Erstdiagnose einer AML im Zeitraum 1990 bis 1996 einer einheitlichen Induktionstherapie mit Cytosinarabinosid und Idarubicin (AIDA) zugeführt. In der vorliegenden Untersuchung werden die Therapieergebnisse der eigenen Patienten dargestellt und Patientenkollektiven publizierter Studien zur Remissionsinduktionstherapie der AML gegenübergestellt.

Zum Vergleich unserer Ergebnisse mit bereits publizierten Daten wurden im Rahmen der Eigenschaften des Patientenguts das Alter der Patienten, die Geschlechtsverteilung, der Chromosomenstatus und die sich hieraus ergebene Prognosegruppe als auch die Verteilung der Subtypen sowie im Rahmen der Therapieergebnisse die Remissionsraten, die Dauer des rezidivfreien Überlebens und das Gesamtüberleben erhoben. Mit Hilfe dieser Parameter sollten im Vergleich mit der in der Literatur angegebenen Daten folgende Fragen geprüft werden:

- a) Entsprechen die Remissionsdaten der Induktionstherapie mit dem AIDA Protokoll den Ergebnissen aktueller und vergleichbarer Patientenkollektive?
- b) Entsprechen die Dauer des medianen krankheitsfreien Überlebens nach Erreichen einer kompletten Remission und die Dauer des Gesamtüberlebens der nach dem AIDA Protokoll behandelten Patienten den Ergebnissen aktueller und vergleichbarer Patientenkollektive?
- c) Lassen sich für die in Essen behandelten Patienten eigene Prognosefaktoren definieren?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von November 1990 bis Dezember 1996 wurden 94 Patienten in der Inneren Klinik des Zentrums für konservative Onkologie und -therapie und 56 Patienten der Abteilung Hämatologie im Universitätsklinikum Essen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie einer Induktionstherapie mit Cytosinarabinosid und Idarubicin (AIDA) zugeführt. Einschließlich 3 identisch behandelter Patienten eines auswärtigen Krankenhauses wurden somit insgesamt 153 Patienten nach dem AIDA Protokoll therapiert.

Laut Behandlungsprotokoll wurden alle Patienten mit akuter myeloischer Leukämie eingeschlossen, bei denen keine Kontraindikationen gegen eine intensive Induktionsbehandlung mit Anthrazyklinen in der geplanten Dosis und kein gleichzeitiger Zweittumor vorlag. Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder einer akuten Promyelozytenleukämie (FAB M3) nach 1993 wurden wegen geänderter Therapieformen aufgrund aktueller Daten von der Auswertung ausgeschlossen.

Zu den relativen Kontraindikationen für die Durchführung einer intensiven Induktion zählten biologisches Alter >65 Jahre sowie eine reduzierte Ejektionsfraktion im Herzbinnenraumszintigramm bei kardialer Symptomatik.

3.2 Diagnosesicherung

Die Diagnosesicherung erfolgte in allen Fällen durch eine Knochenmarkbiopsie. Nach zytologischer und zytochemischer Untersuchung erfolgte anschließend die Einteilung in Subtypen analog der geltenden FAB-Klassifikation. In einigen Fällen wurde eine Immunphänotypisierung mittels FACS-Analyse (Fluoreszenz Aktivierte Zell Sortierung) durchgeführt.

3.3 Prognosegruppen

In 126 Fällen wurde eine Chromosomenanalyse im Chromosomenlabor der Inneren Klinik und Poliklinik (Tumorforschung), Leitung Prof. Dr. R. Becher, durchgeführt; die Metaphasen wurden aus nichtstimulierten Kulturen gewon-

nen. Sofern verfügbar wurden 20 nichtgebänderte Analysen durchgeführt (zur Bestimmung numerischer oder grober struktureller Aberrationen) und weitere 10 Metaphasen per G-Band untersucht. Anhand dieser Untersuchung wurden alle Patienten in Prognosegruppen entsprechend der Publikation von Bloomfield (Bloomfield et al. 1998) eingeteilt.

Als prognostisch günstig wurden dabei eine Inversion inv16 sowie die Translokationen t(8;21) eingestuft. Als ungünstig wurden alle anderen Aberrationen (komplexe Aberrationen, Abnormitäten am Chromosom 11 sowie Monosomien oder Deletion des langen Arms von Chromosom 5 und/oder 7) eingestuft. Ein normaler Karyotyp wurde als intermediär eingestuft.

3.4 Therapie

3.4.1 Induktionsphase

Nach ausführlicher Aufklärung der Patienten über Wirkung und Nebenwirkungen der Therapie wurde die Induktion nach dem AIDA Schema eingeleitet. Optional wurde eine Vorphase-Therapie, z. B. bei Patienten mit hohen initialen Leukozytenzahlen, eingesetzt. Bei 48 Patienten wurde niedrigdosiertes Cytosin-Arabinosid, bei 3 Patienten Etoposid, bei 2 Patienten Vincristin und bei einem Patienten eine Radiatio eingesetzt.

In 43 Fällen wurde in der Induktionsphase zusätzlich 12mg/m² Daunorubicin am Tag 1 des 1. Kurses als Tracer für die simultane Bestimmung der Pharmakokinetik beider Anthrazykline gegeben, was etwa einer 7%igen Dosiserhöhung des Anthrazyklins im 1. Kurs entspricht.

Die Induktionstherapie erfolgte für alle Patienten nach folgendem Schema:

AIDA

Tag 1-3:	12mg/m ² KOF/die	Idarubicin i.v. als Bolus
Tag 2:	100mg/m ² KOF/die	Ara-C i.v. als Bolus
Tag 2-6:	200mg/m ² KOF/die	Ara-C i.v. als 24h Infusion

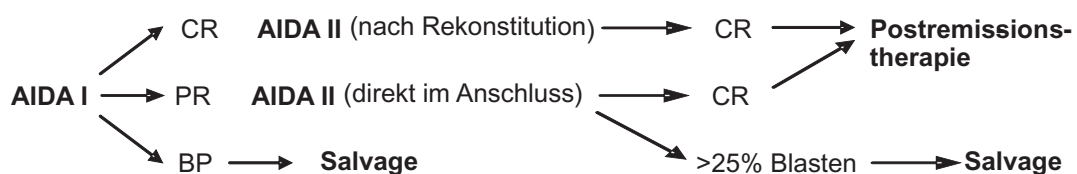
Die erste Knochenmarkpunktion war für den 16. - 18. Tag nach Induktionstherapiebeginn vorgesehen, sofern im peripheren Blut keine Blasten nachweisbar waren. Das weitere Vorgehen wurde durch den erreichten Remissionstatus bestimmt:

- <5% Blasten im KM (CR)** 2. Induktion am Tag 21. - 28. bzw. bei Erholung der peripheren Blutwerte nach obigem Schema.
- >5% < 25% Blasten im KM (PR)** 2. Induktionskurs unmittelbar im Anschluss an die Knochenmarkpunktion (Doppelinduktion).
- >25% Blasten im KM (BP)** alternative Therapie (Salvage)

Eine Vollremission oder ein Rezidiv wurden gemäß den Kriterien der CALGB (Cancer and Acute Leukemia Group B) verifiziert:

Definition der kompletten Remission bei AML

Knochenmarkszellularität	2+ (normozellulär)
Anteil Blasten im Knochenmark	≤ 5%
Thrombozytenzahl im peripheren Blut	≥ 100.000/mm ³
Neutrophilenzahl im peripheren Blut	≥ 1.500/mm ³
Komplette Rückbildung leukämischer Infiltrate an jeder Stelle	



Ablaufschema der Therapie

3.4.2 Postremissionstherapie

Bei allen Patienten mit einer kompletten Remission nach dem ersten oder zweiten AIDA Kurs wurde eine Postremissionstherapie durchgeführt. Initial wurde ein dritter Zyklus AIDA gegeben, ab 1993 wurden Behandlungsprotokolle mit mindestens einem Kurs hochdosiertem Ara-C gegeben. Ebenso wurde in dieser Phase die Indikation zur autologen oder bei Vorhandensein HLA-identischen Spendern zur allogenen Knochenmarktransplantation geprüft und den Patienten angeboten.

hAC

Patienten ≤ 50 Jahre und Karnofsky Index $\geq 80\%$

Tag 1+3: 1000 mg/m² KOF/die Cyclophosphamid i.v. als 30-min-Infusion

Tag 1-4: 2x3 g/m² KOF/die Ara-C i.v. als 3-h-Infusion alle 12h

Patienten > 50 Jahre oder Karnofsky Index $< 80\%$

Tag 1+3: 750 mg/m² KOF/die Cyclophosphamid i.v. als 30-min-Infusion

Tag 1-4: 2x1 g/m² KOF/die Ara-C i.v. als 3-h-Infusion alle 12h

Als Begleittherapien wurden bei allen hochdosierten Ara-C Therapien 10 Tropfen 0,9% NaCl in jedes Auge alle 6 Stunden an den Tagen 1 – 4, gefolgt von 2 Tropfen einer kortisonhaltigen Lösung in jedes Auge alle 6 Stunden an den Tagen 5 – 8, sowie Uromitexan als Blasenschutz verabreicht.

3.4.3 Alternative Therapie (Salvage)

Eine alternative Therapie wurde bei Blastenpersistenz nach initialem AIDA-Kurs und Nichterreichen einer CR nach AIDA-Doppelinduktion durchgeführt. Diese bestand aus einer hochdosierten Ara-C Gabe mit Daunorubicin.

hAD

Tag 1-3: 60 mg/m² KOF/die Daunomycin i.v. als 30-min-Infusion

Tag 2-5: 2x1 g/m² KOF/die Ara-C i.v. als 3-h-Infusion alle 12h

3.5 Auswertung

Die Auswertung erfolgte (unter Benutzung des SAS Statistik Programms Version 6.12) mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Biomathematik und Epidemiologie am Universitätsklinikum Essen.

Alle ermittelten Werte sind entweder als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder als Median angegeben. Die Überlebenszeitanalyse für das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde als Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Das Gesamtüberleben wurde als Zeitraum von der Diagnosestellung bis zum letzten follow-up oder Tod definiert. Das krankheitsfreie Überleben (disease

free survival, DFS) wurde als Zeitraum zwischen kompletter Remission und Rezidiv oder Tod definiert. Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens wurden Patienten, die eine allogene Knochenmarkstransplantation erhielten zum Transplantationzeitpunkt zensiert, jedoch nicht für die Berechnung des Gesamtüberlebens.

Als Fröhrtodesfälle (early death, ED) wurden Tod infolge von Komplikationen der Grundkrankheit oder Therapie oder beidem innerhalb der ersten vier Wochen nach Diagnosestellung gewertet. Als Tod in Hypoplasie wurden Todesfälle infolge von Komplikationen länger als vier Wochen nach Diagnosestellung definiert, sofern kein definitives Ergebnis der Induktionstherapie vorlag. Die Ergebnisse der Induktionstherapie wurden mit Hilfe des Mantel-Haenszel Chi-Square Test auf Signifikanz geprüft.

Eine multivariate Regressionsanalyse nach Cox wurde angewandt, um die Bedeutung verschiedener prognostischer Faktoren unabhängig voneinander zu ermitteln. Hierzu wurden die Variablen für Alter, FAB-Untergruppe, LDH bei Diagnose, Leukozytenzahl bei Diagnose, komplette Remission nach der ersten (CR1) oder zweiten (CR2) AIDA Induktionstherapie und der Karyotyp untersucht. $P < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Entsprechend der Publikation von Bloomfield (Bloomfield et al. 1998) wurden vor der Auswertung drei zytogenetische Gruppen definiert: (i) t(8;21) oder inv16, als Gruppe mit guter Prognose; (ii) normaler Karyotyp mit durchschnittlicher Prognose; (iii) alle anderen Chromosomenabnormalitäten als Gruppe mit schlechterer Prognose.

4 Ergebnisse

4.1 Beobachtungszeitraum und Patienteneinschluss

Im Zeitraum November 1990 bis Dezember 1996 konnten von 153 Patienten, bei denen eine akute myeloischer Leukämie diagnostiziert wurde und die nach dem AIDA Behandlungsprotokoll behandelt wurden, Daten zum Ergebnis der Induktionstherapie, zum Gesamt- und krankheitsfreien Überleben sowie zu den hämatologischen und nichthämatologischen Nebenwirkungen erhoben werden.

4.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 75 Frauen und 78 Männern mit einem Altersmedian von 46 Jahren (17 - 72 Jahre). Zusätzlich zum Alter und der FAB-Einteilung sind die Variablen für initiale Leukozytenzahl, LDH und Karyotyp als unabhängige prognostische Faktoren in einer multivariaten Analyse getestet worden. Die Daten zum Patientenkollektiv sind in Tabelle 1 aufgeführt, die prätherapeutischen Laborparameter in Tabelle 2.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Patientendaten	
Auswertbare Fälle	153
Weiblich / männlich	75/78
Altersdurchschnitt	44 ± 14 (SD)
Medianes Alter	46 [17-72]
Alter > 50 Jahre	60 (39,2%)
Alter > 60 Jahre	18 (11,8%)

Tabelle 2: Laborparameter prätherapeutisch

Laborparameter	
LDH > 500 U/l	78/149 (50,9%)
Thrombozyten < 100.000/ μ l	117/152 (76,9%)
Hämoglobin < 10 g/dl	83/152 (54,6%)
Leukozyten	
< 10.000/ μ l	45/152 (29,6%)
10.000 - 100.000/ μ l	80/152 (52,6%)
> 100.000/ μ l	27/152 (17,8%)

4.3 Diagnostische Parameter

Zytogenetische Daten konnten von 126/153 Patienten (82,4%) erhoben werden, wie in Tabelle 3 aufgeführt. Allerdings stand die PCR-Analyse zur Bestimmung der Chromosomenabnormalitäten inv16 und t(8;21) für die Mehrheit der Patienten noch nicht zur Verfügung.

Tabelle 3: Zytogenetik

Karyotyp	
verfügbar	126/153 (82,4%)
normal	71/126 (56,3%)
inv16	4/126 (3,2%)
t(18;21)*	11/126 (8,7%)
Andere Aberrationen**	40/126 (31,7%)
* bei 4 Patienten mit t(8;21) wurden zusätzlich andere Abnormalitäten gefunden; ** die häufigsten Abnormalitäten in dieser Gruppe waren Trisomie 8 (n=8), oder strukturelle Aberrationen der Chromosomen 5 oder 7 (n=8) sowie des Chromosom 11 (n=8).	

Bei der altersabhängigen Auswertung der zytogenetischen Prognosegruppen scheint ein ungünstiger Karyotyp bei älteren Patienten ≥ 60 Jahren mit 46,2% deutlich häufiger als bei jüngeren Patienten ≤ 50 Jahren mit 27,3% vorzuliegen, wie in Tabelle 4 dargestellt. Auf eine statistische Auswertung wurde angesichts der geringen Fallzahlen in der Gruppe ≥ 60 Jahre verzichtet.

Tabelle 4: Zytogenetische Prognosegruppen in Abhängigkeit vom Alter

	günstig	intermediär	ungünstig
≤ 50 Jahre n=77	12 (15,6%)	44 (57,1%)	21 (27,3%)
≥ 60 Jahre n=13	0	7 (53,8%)	6 (46,2%)

In 53 Fällen wurde vor Beginn der Induktionstherapie eine niedrigdosierte Vortherapie als zytoreduktive Therapie verabreicht. In einem Fall wurde eine

Schädel- und Lungenbestrahlung vorgenommen um eine drohende Hyperleukozytose zu verhindern (Flasshove et al. 1994).

In fünf Fällen wurden Patienten, die zuvor wegen einer anderen bösartigen Erkrankung behandelt worden waren, sich jedoch aktuell in anhaltender kompletter Remission bezüglich dieser Erkrankung befanden in die Untersuchung mit aufgenommen: zwei Patienten waren mit einer etoposidhaltigen Chemotherapie aufgrund eines Hodentumors therapiert worden, ein Patient hatte eine Radio- und Radiojodtherapie wegen eines Schilddrüsentumors erhalten und eine Patientin mit Brustkrebs war mit einer kombinierten Therapie (Chirurgie, adjuvante Chemotherapie und Bestrahlung) behandelt worden.

Die Einteilung gemäß der gültigen FAB-Klassifikation zeigte die übliche Häufung von M2 und M4 Subtypen, wie aus der Tabelle 5 zu entnehmen ist. Da Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nach 1993 ausgeschlossen wurden sind im Rahmen dieser Untersuchung nur 2 Patienten nach dem AIDA Schema behandelt worden.

Tabelle 5: Klassifikation

FAB-Klassifikation	
M0	8 (5,2%)
M1	17 (11,1%)
M2	45 (29,4%)
M3	2 (1,3%)
M4	58 (37,9%)
M5	21 (13,7%)
M6	1 (0,7%)
M7	1 (0,7%)

4.4 Therapiedaten

Die Ergebnisse der Induktionstherapie für alle Patienten sind in Tabelle 6 dargestellt. Von allen 153 Patienten erreichten 63,4% eine komplette Remission, die Mehrzahl der Patienten (45,1%) bereits nach einem Kurs der Induktionstherapie.

Tabelle 6: Ergebnisse der Induktionstherapie

Gesamtzahl komplette Remissionen	97/153 (63,4%)
Komplette Remissionen nach 1. Induktion	69/153 (45,1%)
Komplette Remissionen nach 2. Induktion	28/153 (18,3%)
Blastenpersistenz	40/153 (26,1%)
Frühtod	11/153 (7,2%)
Tod in Hypoplasie	5/153 (3,4%)

Da das Alter bei Diagnosestellung in der Literatur als prognostisch bedeutsam angegeben wird (Ferrara et al. 1998; Harousseau 1998), wurden die altersabhängigen Remissionsdaten in Tabelle 7 dargestellt. Es fand sich eine höhere Remissionsrate (64,4% vs. 55,6%) und eine niedrigere Zahl an Früh-todesfällen (9,6% vs. 16,7%) bei Patienten unterhalb 60 Jahren verglichen mit Patienten über 60 Jahren, die jedoch statistisch nicht signifikant waren.

Tabelle 7: Altersabhängige Ergebnisse der Induktionstherapie

≤50 Jahre n=93	>50 Jahre n=60	Status	≤60 Jahre n=135	>60 Jahre n=19
65,6%	60%	komplette Remission	64,4%	55,6%
25,8%	26,7%	Blastenpersistenz	25,9%	27,8%
8,6%	13,3%	Frühtod/Tod in Hypoplasie	9,6%	16,7%

Der Unterschied im Ergebnis der Induktionstherapie bezogen auf die prognostische Einteilung des Karyotyps war hingegen signifikant ($p < 0,05$) und ist in Tabelle 8 dargestellt. Patienten mit normalem Karyotyp erreichten mit 73,2% die höchste Rate an kompletten Remissionen. Nur 18,3% der Patienten in dieser intermediären Risikogruppe erlitten ein Rezidiv, wohingegen 42,5% der Patienten aus der Gruppe mit schlechter Prognose nicht auf die Induktionstherapie angesprochen haben. Die Ergebnisse in der günstigen Prognosegruppe müssen aufgrund der kleinen Fallzahl mit Vorsicht interpretiert werden.

Tabelle 8: Ergebnisse der Induktionstherapie in Abhängigkeit vom Karyotyp

Ergebnis	günstig	intermediär	ungünstig
Komplette Remission	60%	73,2%	52,5%
Blastenpersistenz	26,7%	18,3%	42,5%
Frühtod/Tod in Hypoplasie	13,3%	8,5%	5%
Unterschiede beim Ergebnis der Induktionstherapie wurden mit einem Mantel-Haenszel χ^2 - Test auf Signifikanz getestet: $p < 0,05$			

4.5 Toxizität der Induktionstherapie

Die hämatologische Toxizität der Induktionstherapie wurde mit der Zeitdauer bis zum Erreichen von 1,0/nl Leukozyten sowie 20/nl und 50/nl selbstgebildeter Thrombozyten im peripheren Blut gemessen. Die genaueren Angaben hierzu sind in Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9: Hämatologische Erholungszeit nach Induktionstherapie (Tage)

	Leukozyten > 1.0/nl	n	Thrombozyten > 20/nl	n	Thrombozyten > 50/nl	n
Kurs 1	22 (11-35)	128	22 (12-43)	132	23 (18-43) ⁺	119
Kurs 2	23 (12-62)	123	22 (13-52)	121	25 (12-64) ⁺	91
+: Bei einzelnen Patienten war die exakte Zeit bis zum Erreichen von 50/nl Thrombozyten wegen vorzeitiger Entlassung nicht verfügbar						

Die mediane Zeitdauer bis zum Erreichen der oben genannten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen war für beide Induktionskurse nahezu gleich, obwohl ein Drittel der Patienten aufgrund hoher Zellzahlen im peripheren Blut bei Diagnostikstellung bereits vor dem ersten Induktionskurs eine dosisreduzierte Ara-C erhalten hat.

Die übrigen therapiebedingten Toxizitäten entsprechend WHO Grad III/IV beinhalteten Infektionen, Blutungskomplikationen aufgrund niedriger Thrombozytenzahlen und Fieber. Kardiale, gastrointestinale oder kutane Nebenwirkungen wurden nur in 4 Fällen dokumentiert. Eine Kardiomyopathie trat bei einem Patienten auf, der früher eine mediastinale Bestrahlung erhalten hatte.

Drei Patienten starben in erster kompletter Remission aus tumorunabhängigen Gründen, ein Patient starb in erster Remission therapiebedingt nach Hochdosis Ara-C Therapie.

4.6 Verlaufsdaten

4.6.1 Gesamtüberleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 55 Monate. Drei Patienten gingen für die Nachbeobachtung innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung verloren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für alle Patienten betrug 30,7% nach 5 Jahren und 26,3% nach sieben Jahren, wie in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Gesamtüberleben

	N	5J. Überleben	p-Wert
Gesamtkollektiv	153	30,7%	
Pat. in Remission	97	39,2%	
Pat. mit Blastenpersistenz	40	24,4%	0,0008
Karyotyp			
günstig	15	32,5%	
intermediär	71	42,9%	
ungünstig	40	14,1%	0,0016*
Alter			
bis 50 Jahre	93	37,6%	
> 50 Jahre	60	19,9%	0,001
LDH			
≤ 500U/l	71	37,3%	
> 500U/l	78	24,9%	0,078
* p-Wert mittels log-rank Test zwischen mittlerer und schlechter Prognosegruppe ermittelt.			

Das mediane Gesamtüberleben für alle Patienten betrug 1,7 Jahre und das mittlere Gesamtüberleben $3,2 \pm 0,3$ Jahre, wie aus Abbildung 1 zu entnehmen ist. Das mittlere Überleben für Patienten in Remission betrug $4,0 \pm 0,3$ Jahre

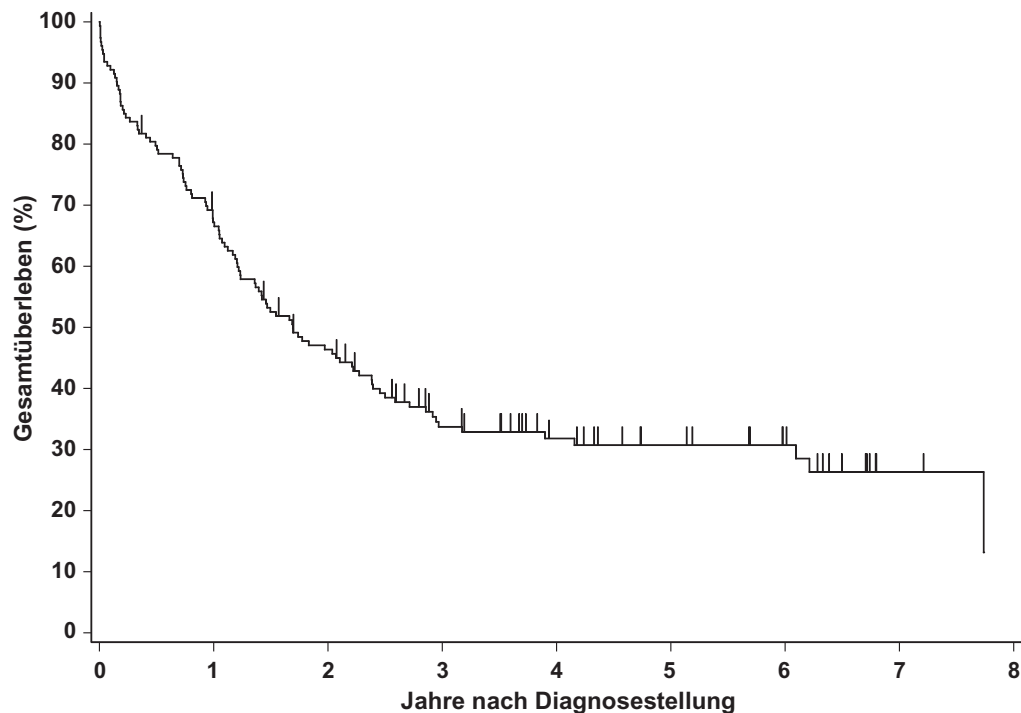


Abb. 1: Gesamtüberleben in % nach Diagnosestellung

mit einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 39,2% wie in Tabelle 10 dargestellt. Patienten mit einer Blastenpersistenz hatten ein deutlich kürzeres mittleres Überleben mit $1,3 \pm 0,1$ Jahren und einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von nur 24,4% ($p=0,0008$).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war durch Karyotyp, Alter und LDH beeinflusst. Patienten mit einem normalen Karyotyp überlebten signifikant länger als Patienten in der schlechten Prognosegruppe, d.h. Patienten, die andere Chromosomenabnormalitäten als inv16 und t(8;21) aufwiesen. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug in diesen beiden Patientengruppen 42,9% gegenüber 14,1% ($p=0,0016$). Demgegenüber variierte das Gesamtüberleben der günstigen Prognosegruppe mit den beiden Chromosomenaberrationen inv16 und t(8;21) nicht signifikant von der intermediären oder schlechten Prognosegruppe, wie der Abbildung 2 zu entnehmen ist.

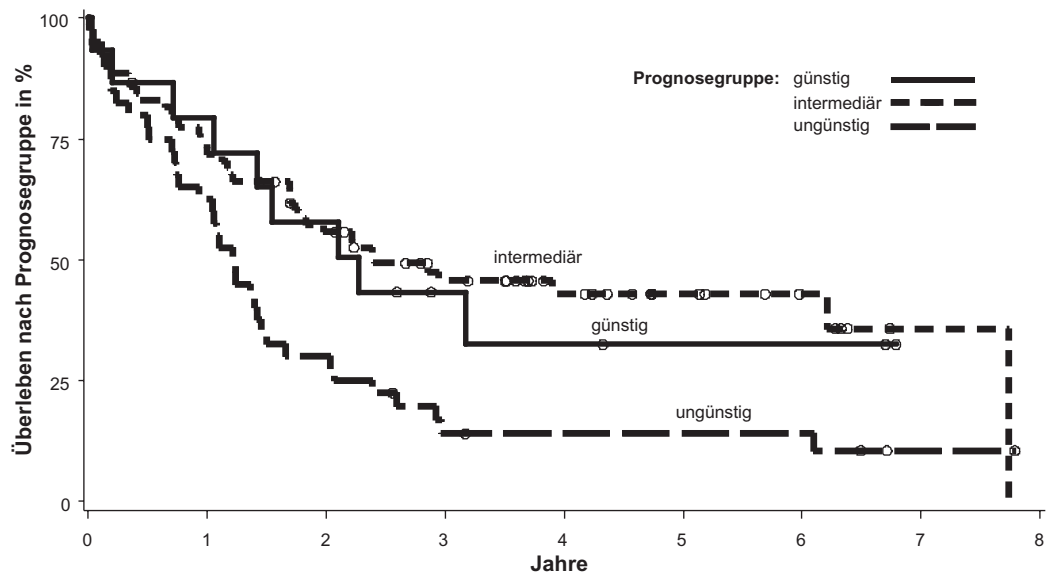


Abb. 2: Überlebenszeit nach Prognosegruppen

Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei dem Patientenkollektiv bis 50 Jahre mit 37,6% signifikant über dem der Patienten über 50 Jahre mit 19,9% ($p=0,00016$), wie aus Abbildung 3 hervorgeht.

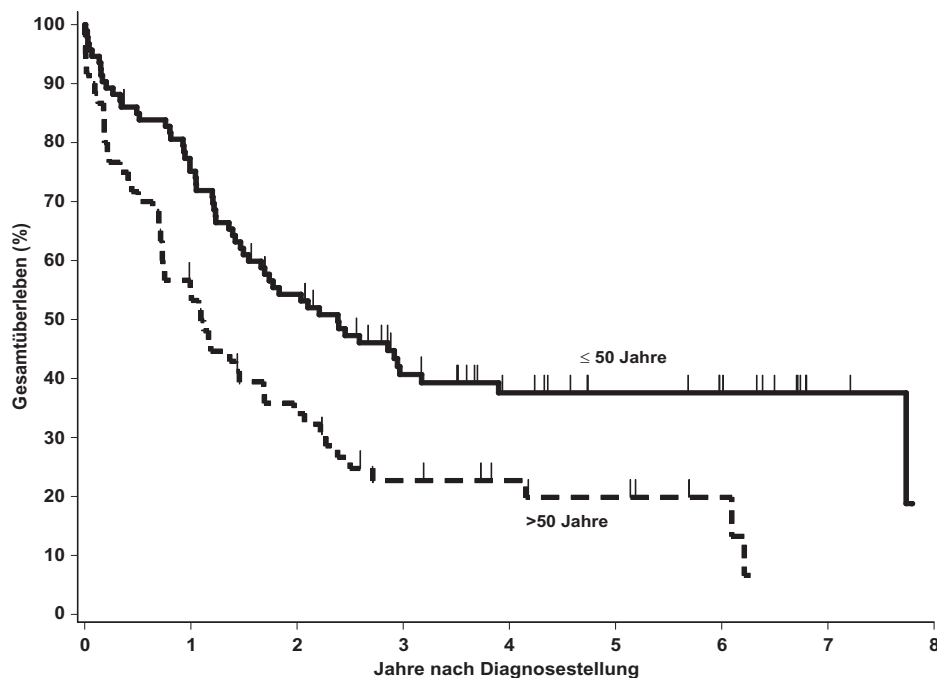


Abb. 3: Altersabhängiges Überleben in % nach Diagnosestellung

Patienten mit einem erhöhten LDH-Spiegel über 500 U/l bei Diagnosestellung, als Hinweis auf einen hohen Blastenanteil überlebten deutlich kürzer als Patienten mit LDH Werten unter 500 U/l, wie in Tabelle 10 dargestellt ist. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Demgegenüber hatte die Leukozytenzahl bei Diagnosestellung bei den in unserer Auswertung gebildeten Gruppen (< 10/nl vs. 10 - 100/nl vs. > 100/nl) keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

4.6.2 Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben wurde für alle Patienten, die nach den ersten beiden Induktionskursen eine komplette Remission erreichten, berechnet. Die Wahrscheinlichkeit für das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren betrug für alle 97 Patienten 33,2%, wie in Abbildung 4 dargestellt, wobei zwei Patienten nach mehr als fünf Jahren tumorunabhängig verstarben.

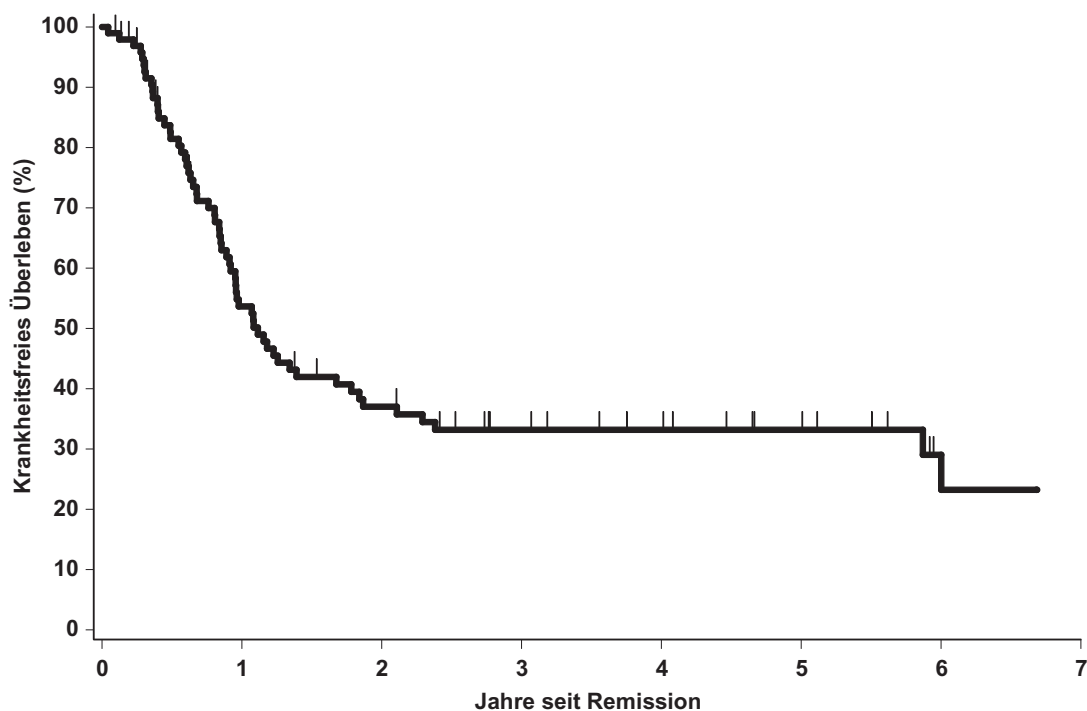


Abb. 4: Krankheitsfreies Überleben in % pro Jahr nach Erreichen einer Remission

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben war das krankheitsfreie Überleben nicht vom Alter und vom initialen LDH Wert beeinflusst, wie aus Tabelle 11 hervorgeht. Bei den 9 Patienten der guten Prognosegruppe differierte die

Wahrscheinlichkeit für das krankheitsfreie Überleben gegenüber den übrigen Prognosegruppen nicht signifikant wie in Abbildung 5 dargestellt.

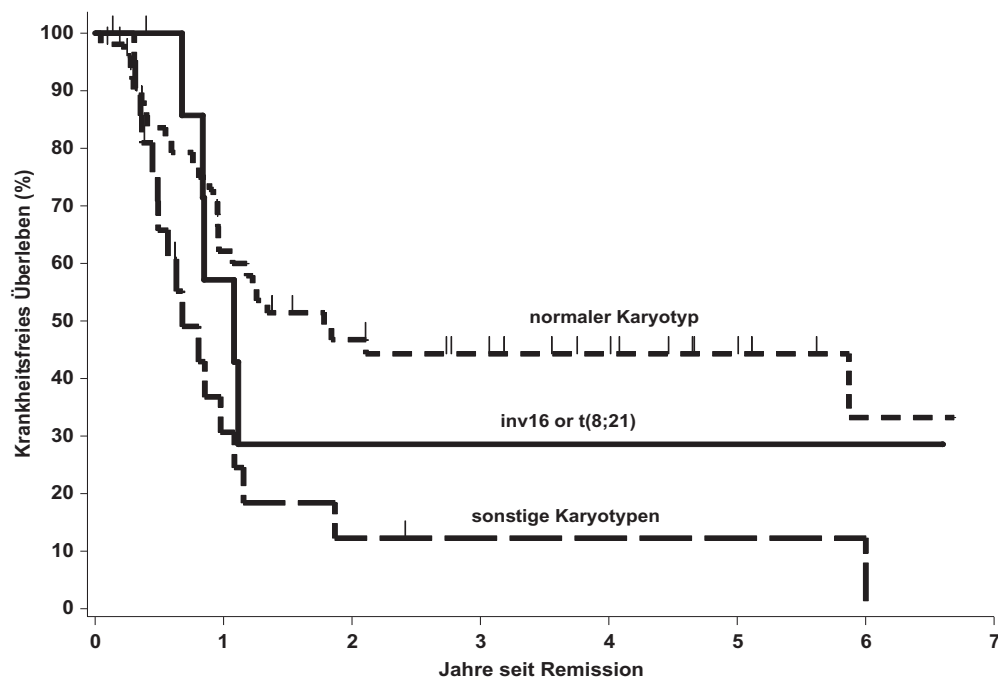


Abb. 5: Krankheitsfreies Überleben in % nach Erreichen einer Remission in Abhängigkeit von der zytogenetischen Prognosegruppe.

Tabelle 11: Krankheitsfreies Überleben

	N	Krankheitsfreies Überleben nach 5J.	p-Wert
Gesamtkollektiv	97	33,2%	
Karyotyp			
günstig	9	28,6%	
intermediär	52	44,3%	
ungünstig	21	12,3%	0,003*
Alter			
bis 50 Jahre	61	32,3%	
>50 Jahre	36	34,2%	n.s.
LDH			
≤ 500U/l	46	39,2%	
> 500U/l	49	25,5%	n.s.
* p-Wert mittels log-rank Test zwischen mittlerer und schlechter Prognosegruppe ermittelt.			

Bezüglich der Remission nach erstem oder zweitem Induktionskurs gab es keine Unterschiede im krankheitsfreien Überleben.

4.6.3 Postremissionstherapie

Da nach den zwei Induktionskursen mit AIDA im Laufe der Jahre verschiedene Postremissionstherapien durchgeführt wurden, wurde die Konsolidierungstherapie abhängig von der Ara-C Dosierung in verschiedenen Gruppen aufgeteilt. Patienten der Gruppe 1 (n=39) erhielten einen weiteren Chemotherapiekurs mit konventionell dosiertem Ara-C, üblicherweise einen dritten Kurs AIDA. Patienten der Gruppe 2 (n=42) wurden mit mindestens einem Kurs hochdosiertem (HD) Ara-C therapiert. Bei den Patienten der Gruppe 3 (n=5) wurde eine autologe Knochenmarkstransplantation als intensivste Form der Konsolidierungstherapie durchgeführt. Die Aufteilung ist in Tabelle 12 dargestellt. Die Patienten (n=10), die eine allogene Knochenmarkstransplantation in erster Remission erhielten, wurden für das krankheitsfreie Überleben nur bis zum Zeitpunkt der Transplantation beobachtet.

Tabelle 12: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Postremissionstherapie

Postremissionstherapie	n	5J. krankheitsfreies Überleben
3. Zyklus konventionell dosiertes Ara-C	39	27,8%
Hochdosis Ara-C*	42	41,2%
Autologe Knochenmarkstransplantation	5	40%
* Patienten, die mindestens einen Kurs Hochdosis Ara-C im Rahmen der Konsolidierung erhalten haben.		

Bei 11 Patienten wurde nach der Induktionstherapie keine Konsolidierung durchgeführt, da zuvor ein Rezidiv aufgetreten war, die Patienten die Einwilligung hierfür versagten oder eine frühe allogene Knochenmarkstransplantation durchgeführt wurde.

In der Patientengruppe 1 traten jenseits von vier Jahren keine Rezidive und keine tumor- oder therapiebedingten Todesfälle auf. Zwei Patienten dieser Gruppe verstarben nach mehr als fünf Jahren an tumorunabhängigen Ursachen. Obwohl die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in der Patien-

tengruppe 2, die eine HD Ara-C Konsolidierungstherapie erhielt, gegenüber der Patientengruppe 1, die eine konventionelle Ara-C Konsolidierungstherapie erhalten hatten, mit 41,2% gegenüber 27,8% höher lag, war dieser Unterschied nicht signifikant. Da die Postremissionstherapie jedoch nicht im Rahmen einer kontrollierten Studie durchgeführt wurde und die Zusammensetzung der Patientenkollektive nicht gleich ist, dürfen die Überlebensdaten nur mit Zurückhaltung verglichen werden. So war das mediane Alter in der Patientengruppe 2 gegenüber der Patientengruppe 1 höher (46,8 vs. 40,4 Jahre). Patienten mit normalem Karyotyp erhielten häufiger eine intensivierete HD Ara-C Therapie (n=27) als eine konventionelle Ara-C Therapie (n=15).

4.6.4 Multivariate Analyse

Zur Analyse der prognostischen Bedeutung verschiedener unabhängiger Faktoren wurde für den Remissionsstatus ein logistisches Regressionsmodell und für die Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit ein Cox-Regressions-Modell angewandt. Zu den ausgewerteten Parametern gehörten Alter, Geschlecht, FAB-Klassifikation, LDH bei Diagnose, Leukozytenzahl bei Diagnose und der Karyotyp. Therapiebedingte Parameter wurden nicht berücksichtigt. Das Alter ($p < 0,02$) und der Karyotyp ($p < 0,03$) waren unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben, für das krankheitsfreie Überleben war der Karyotyp der alleinige prognostische Parameter ($p < 0,05$). Keiner der getesteten Parameter konnte als unabhängiger Faktor identifiziert werden um die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Remission vorherzusagen.

5 Diskussion

Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie ist das Erreichen einer Vollremission die Voraussetzung für eine Heilung der Erkrankung. Patienten mit Blastenpersistenz oder Rezidiv zeigen hingegen in unserem Patientenkollektiv signifikant schlechtere Ergebnisse ($p=0,0008$), wie in Tabelle 10 aufgeführt. Hieraus folgt, dass die Wahl der Induktionstherapie einen großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Überlebens hat. Zu einer effektiven Induktionstherapie gehört Ara-C, üblicherweise in der konventionellen Dosis von 100-200mg/m² über fünf bis sieben Tagen gegeben und in Kombination mit einem Anthrazyklin (Mayer et al. 1994; AMLCG 1998). Eine dosisintensivierte Induktionstherapie durch die Gabe von Hochdosis Ara-C kann möglicherweise die Remissionsrate erhöhen, führt aber auch häufiger zu toxischen Nebenwirkungen (Weick et al. 1996; Bishop et al. 1998; Bloomfield et al. 1998). Eine frühe Dosisintensivierung kann ebenso über das Konzept der Doppelinduktion erreicht werden und ist von mehreren Gruppen zur Therapie der AML beschrieben worden (Berman et al. 1991; Büchner et al. 1992; Mayer et al. 1994; Schlenk et al. 1997). Wir therapierten 153 Patienten, die von 1990 bis 1996 in unsere Abteilung überwiesen wurden, mit zwei Zyklen eines Induktionsprotokolls, welches konventionell dosiertes Ara-C und Idarubicin (AIDA) beinhaltet. Die Rate an kompletten Remissionen mit 63,4% für alle Patienten unterscheidet sich nicht wesentlich von den Ergebnissen großer multizentrischer Studien (Büchner et al. 1985; Preisler et al. 1987; Cassileth et al. 1992; Mandelli et al. 1992; Mayer et al. 1994; Bishop et al. 1996), wobei in unserer Analyse auch Patienten über 60 Jahre eingeschlossen waren. In vier Studien, in denen Idarubicin und Daunorubicin als Induktionstherapie verglichen wurden, konnten Remissionsraten von 66-80% erreicht werden (Berman et al. 1991; Vogler 1992; Wiernik et al. 1992; Reiffers et al. 1996). Demgegenüber wurde in einer veröffentlichten Übersicht aller klinischen Studien, die Idarubicin mit Daunorubicin verglichen, bei einer Zahl von 521 Patienten, die mit Idarubicin als Induktionstherapie behandelt wurden, eine Remissionsrate von 62% nach Induktionstherapie angegeben. Somit bestätigt unsere monozentrische Analyse die Remissionsraten, welche mit Idarubicin und konventionell dosiertem Ara-C erreicht werden können.

Ein Versagen der Induktionstherapie wird entweder durch einen frühen Tod („early death“: ED) oder ein Rezidiv verursacht. Üblicherweise sind die Früh-todesfälle Folge der unkontrollierbaren Grunderkrankung und/oder toxischer Nebenwirkungen der Therapie. Deshalb ist eine klare Relation zur Indukti-onstherapie nicht immer offensichtlich. Dennoch wird die höhere Toxizität und Frühmortalität der Hochdosis Ara-C beinhaltenden Induktionsregime in der Literatur auf die Dosisintensivierung zurückgeführt.

Ähnliche Beobachtungen finden sich in den Fällen, bei welchen eine Dosisin-tensivierung durch die Zugabe weiterer zytotoxischer Medikamente, wie z.B. Etoposid, zur herkömmlichen Induktionstherapie mit Ara-C und Anthrazyklinen verabreicht werden (Bishop et al. 1998). Obwohl hierbei eine Verbesserung des Überlebens für Patienten mit kompletter Remission beobachtet wurde, konnte das Gesamtüberleben der Patienten in diesen Studien nicht eindeutig verbessert werden, was möglicherweise mit den therapiebedingten Toxizitäten zusammenhängt (Bishop et al. 1996; Bishop et al. 1998). Die Southwest On-cology Group [SWOG] hat eine therapiebedingte Mortalität von 14% für Hochdosis Ara-C gegenüber 5% für konventionell dosiertes Ara-C beschrie-ben (Weick et al. 1996). Darüber hinaus scheint eine Konsolidierungstherapie nach intensivierter Induktionstherapie mehr toxische Nebenwirkungen zu haben (Weick et al. 1996; Bishop et al. 1998). Jüngere Patienten scheinen jedoch von einer dosisintensivierten Induktionstherapie zu profitieren. Die moderate Toxizität in unserem Studienprotokoll, mit einer Frühmortalität (Tod in Hypoplasie eingeschlossen) für alle Patienten von 10,3%, ist eine mögliche Erklärung für das Langzeitüberleben des Gesamtkollektivs von 30,7% nach 5 Jahren, zumal auch ältere Patienten bis 72 Jahre eingeschlossen wurden. Schwere Nebenwirkungen, außer Infektionen und Blutungskomplikationen, traten nur sporadisch auf. Die kumulative Idarubicin-Dosis (72mg/m^2 für die zwei Induktionskurse und zusätzliche 36mg/m^2 für Patienten, die eine AIDA-Konsolidationstherapie erhalten haben), hat nur bei einem Patienten, der zuvor eine Mediastinalbestrahlung erhalten hatte, ernste kardiale Kom-plikationen hervorgerufen. Dies ist aus unserer Sicht nicht unerwartet, da Anderlini in einer großen Untersuchung von Patienten mit akuter myelotischer

Leukämie/MDS eine 5%-ige Wahrscheinlichkeit einer Idarubicin-verursachten Kardiomyopathie für kumulative Dosen von 150-290mg/m² festgestellt hat (Anderlini et al. 1995).

Wir haben verschiedene prätherapeutische Parameter hinsichtlich des Einflusses auf das Ergebnis der Induktionstherapie geprüft. Da für die meisten Patienten eine zytogenetische Untersuchung vorlag, haben wir Patienten mit anderen Chromosomenabnormalitäten als inv16 und t(8;21) in die Gruppe mit ungünstiger Prognose wie von der CALGB vorgeschlagen, eingeteilt (Bloomfield et al. 1998). In die günstige Prognosegruppe haben wir neben den Patienten mit inv16 oder t(8;21) Abnormalitäten auch diejenigen mit zusätzlichen Chromosomenaberrationen hineingenommen, da zusätzliche Abnormalitäten außer del9q (Schoch et al. 1996) keinen Einfluss auf die Prognose zu nehmen scheinen (Grimwade et al. 1998). Patienten mit einem normalen Karyotyp sind signifikant häufiger in Remission gekommen als Patienten mit einem Karyotyp der schlechten Prognosegruppe ($p < 0,05$). Dennoch konnte die multivariate Analyse aller prätherapeutischen Parameter den Karyotyp nicht als unabhängigen prognostischen Faktor für das Erreichen einer kompletten Remission definieren. Die Analyse des MRC-AML-10-Studie zeigte einen höheren Anteil von Blastenpersistenz für Patienten mit günstigen zytogenetischen Abnormalitäten, wobei hier nur komplexe sowie -5, -7, 3q und 5q Abnormalitäten als schlechte Prognosegruppe definiert wurden (Grimwade et al. 1998). Die Analyse unserer zytogenetischen Subgruppen scheint im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zu stehen (Grimwade et al. 1998; Bloomfield et al. 1998), da wir für die gute Prognosegruppe mit den chromosomalen Translokationen inv16 oder t(8;21) ein kürzeres Überleben als für die mittlere Prognosegruppe mit normalem Karyotyp gefunden haben. Dies mag jedoch mit der geringen Anzahl von Patienten ($n=15$), die diese Aberrationen aufwiesen, zusammenhängen (12,7% vs. 20% in der CALGB-Studie) (Bloomfield et al. 1998). Darüber hinaus war in der CALGB-Studie eine strenge Korrelation zwischen der Dosierung des Ara-C und dem Ergebnis gesehen worden (Bloomfield et al. 1998). In unserem Studienprotokoll ist nur ein Patient mit einem Chromosomenstatus inv16 mit Hochdosis Ara-C als

Induktionstherapie behandelt worden. Das bestätigt die Beobachtung, dass zytogenetisch definierte prognostische Subgruppen nur mit größter Zurückhaltung und in Bezug auf das chemotherapeutische Regime beurteilt werden dürfen. Für Patienten mit anderen Chromosomenabnormalitäten als inv 16 oder t(8;21) Translokation waren die Ergebnisse signifikant schlechter als für die Patienten mit normalem Karyotyp, sowohl was das Gesamtüberleben ($p=0,0016$) als auch das krankheitsfreie Überleben ($p=0,003$) in der univariaten und multivariaten Analyse anbelangt. Dies bestätigt den starken Einfluss des Karyotyps auf die Prognose der AML-Patienten, wie es zuletzt in den multizentrischen Untersuchungen der CALGB, MRC sowie der AML HD'93 Untersuchung in Deutschland veröffentlicht wurde (Bloomfield et al. 1998; Grimwade et al. 1998; Schlenk et al. 2003).

Nahezu alle langzeitüberlebenden Patienten, die nach 2 Kursen AIDA Induktionstherapie keine komplette Remission erreicht haben, sind nach der Salvage-Therapie allogene transplantiert worden. Der Erfolg einer Rezidivtherapie mittels eines Hochdosis Ara-C Regimes und nachfolgender allogener Knochenmarktransplantation wird durch das verhältnismäßig gute Gesamtüberleben der Patienten mit Blastenpersistenz (24,4%, Tab.10) bestätigt. Nach aktueller Studienlage profitieren jüngere Patienten mit prognostisch ungünstigem Karyotyp nach Erreichen einer Vollremission von einer allogenen Knochenmarkstransplantation (Slovak et al. 2000; Suciú et al. 2003). Tendenziell haben in unserer Auswertung Patienten mit einer intensivierten Postremissionstherapie mit mindestens einem Kursus Hochdosis Ara-C ein längeres krankheitsfreies Überleben. Die Daten müssen jedoch mit Zurückhaltung interpretiert werden, da es sich um keine prospektiv randomisierte Studie handelt. Dennoch bestätigen diese Daten die Ergebnisse großer multizentrischer Untersuchungen, die bessere Langzeitergebnisse unter Hochdosis Ara-C therapierten Patienten fanden und die Ergebnisse als gleichwertig gegenüber der autologen Knochenmarktransplantation werteten (Mayer et al. 1994; Bishop et al. 1996; Harousseau et al. 1997). Diejenigen Patienten, die zumindest einen Kurs Hochdosis Ara-C (41,2% krankheitsfreies Überleben über 5 Jahre) als Teil der Konsolidierungstherapie unseres Protokolls

erhielten, zeigten ähnliche Ergebnisse wie die Patienten der Hochdosis Ara-C Gruppe in der CALBG Untersuchung (44% krankheitsfreies Überleben nach 4 Jahren) (Mayer et al. 1994). Der Einfluss der Ara-C Dosierung im Rahmen der Induktionstherapie sowie der Konsolidierungstherapie ist in verschiedenen Untersuchungen beschrieben worden (Mayer et al. 1994; Mitus et al. 1995; Bishop et al. 1998). Für ältere Patienten wurde wegen der deutlich höheren Nebenwirkungsrate eine Dosierung von 1g/m^2 statt 3g/m^2 als Konsolidierungstherapie gewählt.

Die Auswertungen hinsichtlich des Alters als prognostischer Faktor zeigten einen signifikanten Unterschied des 5 Jahresüberleben für Patienten unter und über 50 Jahren (Tabelle 7). Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens konnten wir hingegen keinen signifikanten Unterschied zeigen was darauf hindeutet, dass bei Patienten in Remission das Alter keinen entscheidenden Einfluss mehr auf die Langzeitergebnisse hat.

Diese Beobachtung unterstützt die Empfehlung ältere Patienten intensiver zu therapieren um die Langzeitergebnisse zu verbessern (Büchner and Heinecke 1996).

Obwohl es sich bei unserer Untersuchung um keine prospektiv randomisierte Studie handelt, bestätigen die 5-Jahresüberlebensdaten die Bedeutung einer gut verträglichen Induktionstherapie mit anschließender intensiver Konsolidierungstherapie, welche Hochdosis Ara-C beinhaltet, wie es zur Zeit auch als Standardarm des Kompetenzwerks Leukämien empfohlen und durchgeführt wird. Die prognostische Bedeutung des Karyotyps wird auch in unserer Langzeitbeobachtung deutlich, da Patienten mit Chromosomenabnormalitäten außer inv16 und t(8;16) seltener eine Remission erreichen und eine geringe Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Zahlreiche Fragen bleiben jedoch ebenso wie bei großen multizentrischen Studien unbeantwortet. Es scheint kein Zweifel darüber zu bestehen, dass eine Therapieintensivierung innerhalb der ersten Monate nach Diagnosestellung der AML das Langzeitüberleben verbessert und Hochdosis Ara-C beinhalten sollte. Es bleibt jedoch auch unter Berücksichtigung randomisierter Studien unklar, inwiefern Hochdosis Ara-C

als Induktions- oder Konsolidierungstherapie verabreicht werden soll (Mayer et al. 1994; Weick et al. 1996; Bishop et al. 1998). Die Bedeutung dieser Analyse liegt in der Tatsache, dass monozentrisch alle Patienten mit AML erfasst wurden und eine weitgehend einheitliche Therapie einschließlich der Supportivmaßnahmen gewählt wurde. In der Studie der AMLCG (Büchner et al. 1999) hat die Gabe von Hochdosis Ara-C nicht zu einer erhöhten early death [ED] Rate geführt, jedoch war auch hier, bei allerdings mehrjähriger Erhaltungstherapie, das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben des Patientenkollektivs nicht signifikant unterschiedlich. Entgegen unserer Analyse wurde von der AMLCG die LDH als prognostischer Parameter beschrieben. Die Interpretation unserer eigenen Ergebnisse sowie großer multizentrischer Studien erlaubt derzeit noch keine abschließende Beantwortung der Frage nach optimaler Induktionstherapie und günstigstem Zeitpunkt für eine Hochdosis Ara-C Therapie. Darüber hinaus muss die prognostische Bedeutung des Karyotyps berücksichtigt werden, wenngleich er im Hinblick auf die zu applizierende Chemotherapie interpretiert werden muss. Bezüglich des Karyotyps werden mehrheitlich, anders als in unserer Auswertung, verschiedene Chromosomenaberrationen zu der intermediären Gruppe gezählt. Geplante Studien sollten deswegen Prognosegruppen berücksichtigen, um verlässliche Aussagen für die jeweils gewählte Therapie zu gewinnen. So scheint im Gegensatz zu anderen Gruppen die günstige Prognosegruppe von einer initialen allogenen Transplantation nicht zu profitieren. Darüber hinaus bleibt zu hoffen, dass der Einsatz neuer Substanzklassen wie z.B. monoklonaler Antikörper und Anti-Angiogenese Substanzen zu einer Verbesserung der Therapieerfolge führt.

6 Zusammenfassung

In der Zeit von 1990 bis 1996 wurden 153 Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit zwei Induktionskursen Cytosin-Arabinosid (Ara-C) und Idarubicin (AIDA) therapiert. Im Anschluss daran wurde als Postremissionstherapie entweder ein dritter Kurs AIDA, eine hochdosierte (HD) Ara-C Chemotherapie oder eine Knochenmarktransplantation (KMT) durchgeführt. Die Rate an kompletten Remissionen für alle Patienten lag bei 63,4 %. Die Wahrscheinlichkeit einer Remission war für Patienten mit einem normalen Karyotyp verglichen mit Patienten mit komplexen Chromosomenaberrationen außer t(8;21) oder inv 16 mit 73,2% vs. 52,5% ($p=0,038$) signifikant höher. Wir beobachteten eine nicht-signifikant höhere Frühsterblichkeitsrate bei Patienten über 60 Jahren (16,7 % vs. 9,6 %). In der multivariaten Analyse konnte kein unabhängiger prognostischer Faktor für das Ergebnis der Induktionstherapie identifiziert werden. Die mediane Beobachtungszeit für alle Patienten lag bei 4,6 Jahren und erlaubt somit einen Langzeit-follow-up der Überlebenszeiten. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (5J-ÜLW) lag für alle Patienten bei 30,7 % (26,3% bei 7J-ÜLW). Die univariate Analyse zeigt ein signifikantes längeres 5-Jahres-Überleben (5J-ÜL) für Patienten unter 50 Jahren (37,6 % vs. 19,9 %; $p=0,001$), mit normalem Karyotyp (42,9 % vs. 14,1 %; $p=0,0016$). Darüberhinaus ergibt sich ein nicht signifikanter Unterschied für die LDH bei Diagnose ≤ 500 U/l (37,3 % vs. 24,9 %; $p=0,078$). Die 5J-ÜLW in kompletter Remission (krankheitsfreies Überleben) lag nach 5 Jahren bei 33,2 %. In der univariaten Analyse wurde ein signifikant verbessertes krankheitsfreies 5J-ÜL nur für Patienten mit normalem Karyotyp ermittelt (44,3 % vs. 12,3 %; $p = 0,003$), in der multivariaten Analyse wurden das Alter ($p=0,02$) und der Karyotyp ($p=0,03$) als unabhängige prognostische Faktoren, die das Langzeitüberleben beeinflussen, ermittelt. Zusammenfassend ist AIDA eine effektive und auch für ältere Patienten gut tolerable Induktionstherapie der AML mit einem Langzeitüberleben von mehr als 30%, wenn sie mit einer Postremissionstherapie mit HD Ara-C kombiniert wird. Ein normaler Karyotyp ist ein günstiger und fortgeschrittenes Alter ein ungünstiger prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben.

7 Literatur

- 1 Alderson M (1980): The epidemiology of leukemia. *Adv Cancer Res* 31, 1-76.
- 2 AMLCG (1998): A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. AML Collaborative Group. *Br J Haematol* 103, 100-109.
- 3 Anderlini P, Benjamin RS, Wong FC, Kantarjian HM, Andreeff M, Kornblau SM, O'Brien S, Mackay B, Ewer MS, Pierce SA, Estey EH (1995): Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* 13, 2827-2834.
- 4 Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML (2003): Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *Am J Clin Pathol* 119, 672-680.
- 5 Arcamone F, Penco S, Vigevani A, Redaelli S, Franchi G, DiMarco A, Casazza AM, Dasdia T, Formelli F, Necco A, Soranzo C (1975): Synthesis and antitumor properties of new glycosides of daunomycinone and adriamycinone. *J Med Chem* 18, 703-707.
- 6 Austin H, Delzell E, Cole P (1988): Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. *Am J Epidemiol* 127, 419-439.
- 7 Baer MR (2002): Detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Curr Oncol Rep* 4, 398-402.
- 8 Baker WJ, Royer GL, Jr., Weiss RB (1991): Cytarabine and neurologic toxicity. *J Clin Oncol* 9, 679-693.
- 9 Banning JW, Abramson HN, Wormser HC, Wu JD, Corbett TH (1987): Relative cardiotoxicity and cytotoxicity of anthraquinonyl glucosaminosides. *Cancer Chemother Pharmacol* 19, 207-212.
- 10 Beebe GW, Kato H, Land CE (1978): Studies of the mortality of A-bomb survivors: 6. mortality and radiation dose, 1950--1974. *Radiat Res* 75, 138-201.
- 11 Beelen DW, Quabeck K, Mahmoud HK, Sayer HG, Kraft J, Graeven U, Grosse-Wilde H, Quast U, Schaefer UW (1991): Remissionserhaltende Therapie der akuten myeloidischen Leukämie durch allogene oder autologe Knochenmarktransplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 116, 401-410.
- 12 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1976): Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 33, 451-458.
- 13 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1985): Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 103, 620-625.
- 14 Bennett JM, Moloney WC, Greene MH, Boice JD, Jr. (1987): Acute myeloid leukemia and other myelopathic disorders following treatment with alkylating agents. *Hematol Pathol* 1, 99-104.

- 15 Bergmann L, Schui DK, Brieger J, Weidmann E, Mitrou PS, Hoelzer D (1995): The inhibition of lymphokine-activated killer cells in acute myeloblastic leukemia is mediated by transforming growth factor-beta 1. *Exp Hematol* 23, 1574-1580.
- 16 Berman E (1993): A review of idarubicin in acute leukemia. *Oncology (Huntingt)* 7, 91-98, 104; discussion 104-107.
- 17 Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, Gulati S, Andreeff M, Kolitz J, Gabrilove J, Reich L, Mayer K, Keefe D, Trainor K, Schluger A, Penenberg D, Raymond V, O'Reilly R, Jhanwar S, Young C, Clarkson B (1991): Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 77, 1666-1674.
- 18 Berman E (1997): Recent advances in the treatment of acute leukemia. *Curr Opin Hematol* 4, 256-260.
- 19 Berman E, Wiernik P, Vogler R, Velez-Garcia E, Bartolucci A, Whaley FS (1997): Long-term follow-up of three randomized trials comparing idarubicin and daunorubicin as induction therapies for patients with untreated acute myeloid leukemia. *Cancer* 80, 2181-2185.
- 20 Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D, Bradstock K, Enno A, Wolf MM, Fox R, Cobcroft R, Herrmann R, Van Der Weyden M, Lowenthal RM, Page F, Garson OM, Juneja S (1996): A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 87, 1710-1717.
- 21 Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Bradstock K, Lowenthal RM (1998): Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma* 28, 315-327.
- 22 Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, Patil SR, Davey FR, Berg DT, Schiffer CA, Arthur DC, Mayer RJ (1998): Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 58, 4173-4179.
- 23 Bodey GP, Freireich EJ, Monto RW, Hewlett JS (1969): Cytosine arabinoside (NSC-63878) therapy for acute leukemia in adults. *Cancer Chemother Rep* 53, 59-66.
- 24 Boice JD, Hutchison GB (1980): Leukemia in women following radiotherapy for cervical cancer: ten-year follow-up of an international study. *J Natl Cancer Inst* 65, 115-129.
- 25 Büchner T, Urbanitz D, Hiddemann W, Ruhl H, Ludwig WD, Fischer J, Aul HC, Vaupel HA, Kuse R, Zeile G, Nowrousian MR, König HJ, Walter M, Wendt FC, Sodomann H, Hossfeld DK, Paleske A, Löffler H, Gassmann W, Hellriegel KP, Fülle HH, Lunsken C, Emmerich B, Pralle H, Pees HW, Pfreundschuh M, Bartels H, Koeppen KM, Schwerdtfeger R, Donhuijsen-Ant R, Mainzer K, Bonfert B, Köppler H, Zurborn KH, Ranft K, Thiel E, Heinecke A (1985): Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 3, 1583-1589.
- 26 Büchner T, Hiddemann W, Schaefer UW, Löffler H, Maschmeyer G, Ludwig WD, Aul C, Lathan B, Heinecke A (1992): Combined effect of very early intensification and prolonged post-remission chemotherapy in patients with AML. *Leukemia* 6 Suppl 4, 68-70.

- 27 Büchner T, Heinecke A (1996): The role of prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 10 Suppl 1, S28-29.
- 28 Büchner T, Hiddemann W, Wormann B, Löffler H, Gassmann W, Haferlach T, Fonatsch C, Haase D, Schoch C, Hossfeld D, Lengfelder E, Aul C, Heyll A, Maschmeyer G, Ludwig WD, Sauerland MC, Heinecke A, Wörmann B (1999): Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 93, 4116-4124.
- 29 Cadman EC, Capizzi RL, Bertino JR (1977): Acute nonlymphocytic leukemia: a delayed complication of Hodgkin's disease therapy: analysis of 109 cases. *Cancer* 40, 1280-1296.
- 30 Cahn JY, Labopin M, Mandelli F, Goldstone AH, Eberhardt K, Reiffers J, Ferrant A, Franklin I, Herve P, Gratwohl A, Gorin NC (1995): Autologous bone marrow transplantation for first remission acute myeloblastic leukemia in patients older than 50 years: a retrospective analysis of the European Bone Marrow Transplant Group. *Blood* 85, 575-579.
- 31 Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, McGlave P, Bennett JM, O'Connell MJ (1988): Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 6, 583-587.
- 32 Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Bennett JM, McGlave PB, Edelstein M, Harrington DP, O'Connell MJ (1992): Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 79, 1924-1930.
- 33 Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, Brunning R, Gale RP, Grever MR, Keating MJ, Sawitsky A, Stass S, Weinstein H, Woods WG (1990): Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 8, 813-819.
- 34 Coleman CN, Williams CJ, Flint A, Glatstein EJ, Rosenberg SA, Kaplan HS (1977): Hematologic neoplasia in patients treated for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 297, 1249-1252.
- 35 Conen PE, Erkman B (1966): Combined mongolism and leukemia. Report of eight cases with chromosome studies. *Am J Dis Child* 112, 429-443.
- 36 Cortes JE, Kantarjian HM, O'Brien S, Giles F, Keating MJ, Freireich EJ, Estey EH (1999): A pilot study of interleukin-2 for adult patients with acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Cancer* 85, 1506-1513.
- 37 Cronkite EP (1987): Chemical leukemogenesis: benzene as a model. *Semin Hematol* 24, 2-11.
- 38 de Witte T, Suci S, Peetermans M, Fenaux P, Strijckmans P, Hayat M, Jaksic B, Selleslag D, Zittoun R, Dardenne M, Solbu G, Zwierzina H, Muus P (1995): Intensive chemotherapy for poor prognosis myelodysplasia (MDS) and secondary acute myeloid leukemia (sAML) following MDS of more than 6 months duration. A pilot study by the Leukemia Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment in Cancer (EORTC-LCG). *Leukemia* 9, 1805-1811.

- 39 Dias S, Shmelkov SV, Lam G, Rafii S (2002): VEGF(165) promotes survival of leukemic cells by Hsp90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition. *Blood* 99, 2532-2540.
- 40 Ellison RR, Holland JF, Weil M, Jacquillat C, Boiron M, Bernard J, Sawitsky A, Rosner F, Gussoff B, Silver RT, Karanas A, Cuttner J, Spurr CL, Hayes DM, Blom J, Leone LA, Haurani F, Kyle R, Hutchison JL, Forcier RJ, Moon JH (1968): Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood* 32, 507-523.
- 41 Ferrara F, Mirto S, Zagonel V, Pinto A (1998): Acute myeloid leukemia in the elderly: a critical review of therapeutic approaches and appraisal of results of therapy. *Leuk Lymphoma* 29, 375-382.
- 42 Fiedler W, Mesters R, Tinnefeld H, Loges S, Staib P, Duhrsen U, Flasshove M, Ottmann OG, Jung W, Cavalli F, Kuse R, Thomalla J, Serve H, O'Farrell AM, Jacobs M, Brega NM, Scigalla P, Hossfeld DK, Berdel WE (2003): A phase 2 clinical study of SU5416 in patients with refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 102, 2763-2767.
- 43 Flasshove M, Schuette J, Sauerwein W, Hoeffken K, Seeber S (1994): Pulmonary and cerebral irradiation for hyperleukocytosis in acute myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 8, 1792.
- 44 Frassoni F, Labopin M, Gluckman E, Prentice HG, Vernant JP, Zwaan F, Granena A, Gahrton G, De Witte T, Gratwohl A, Reiffers J, Gorin NC (1996): Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia have improved in Europe with time--a report of the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 17, 13-18.
- 45 Gale RP, Hoffbrand AV (1986): Acute leukaemias: biology and treatment. *Clin Haematol* 15, 567-571.
- 46 Ganser A, Heil G, Seipelt G, Hofmann W, Fischer JT, Langer W, Brockhaus W, Kolbe K, Ittel TH, Brack N, Fuhr HG, Knuth P, Hoffken K, Bergmann L, Hoelzer D (2000): Intensive chemotherapy with idarubicin, ara-C, etoposide, and m-AMSA followed by immunotherapy with interleukin-2 for myelodysplastic syndromes and high-risk Acute Myeloid Leukemia (AML). *Ann Hematol* 79, 30-35.
- 47 Ganzina F, Pacciarini MA, Di Pietro N (1986): Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin). A preliminary overview of preclinical and clinical studies. *Invest New Drugs* 4, 85-105.
- 48 Greinix HT, Reiter E, Keil F, Fischer G, Lechner K, Dieckmann K, Leitner G, Schulenburg A, Hoecker P, Haas OA, Knoebl P, Mannhalter C, Fonatsch C, Hinterberger W, Kalhs P (1998): Leukemia-free survival and mortality in patients with refractory or relapsed acute leukemia given marrow transplants from sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 21, 673-678.
- 49 Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A (1998): The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 92, 2322-2333.
- 50 Grimwade D, Moorman A, Hills R, Wheatley K, Walker H, Harrison G, Harrison C, Goldstone A, Burnett A (2004): Impact of karyotype on treatment outcome in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 83 Suppl 1, S45-48.

- 51 Hamann PR, Hinman LM, Hollander I, Beyer CF, Lindh D, Holcomb R, Hallett W, Tsou HR, Upeslakis J, Shochat D, Mountain A, Flowers DA, Bernstein I (2002): Gemtuzumab ozogamicin, a potent and selective anti-CD33 antibody-calicheamicin conjugate for treatment of acute myeloid leukemia. *Bioconjug Chem* 13, 47-58.
- 52 Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M, Lioure B, Lamy T, Desablens B, Guilhot F, Caillot D, Abgrall JF, Francois S, Briere J, Guyotat D, Casassus P, Audhuy B, Tellier Z, Hurteloup P, Herve P (1997): Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 90, 2978-2986.
- 53 Harousseau JL (1998): Acute myeloid leukemia in the elderly. *Blood Rev* 12, 145-153.
- 54 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD (2000): The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol* 13, 193-207.
- 55 Infante PF, Rinsky RA, Wagoner JK, Young RJ (1977): Leukaemia in benzene workers. *Lancet* 2, 76-78.
- 56 Jourdan E, Maraninchi D, Reiffers J, Gluckman E, Rio B, Jouet JP, Michallet M, Molina L, Archimbaud E, Harousseau JL, Ifrah N, Attal M, Guilhot F, Kuentz M, Guyotat D, Pico JL, Dauriac C, Legros M, Dreyfus F, Bordignon P, Leblond V, Gratecos N, Varet B, Auzanneau C, Blaise D, Auzanneau C, Tilly H, Vilmer E, Bardou V J, D Blaise (1997): Early allogeneic transplantation favorably influences the outcome of adult patients suffering from acute myeloid leukemia. *Societe Francaise de Greffe de Moelle (SFGM). Bone Marrow Transplant* 19, 875-881.
- 57 Kaldor J (1990): Second cancer following chemotherapy and radiotherapy. An epidemiological perspective. *Acta Oncol* 29, 647-655.
- 58 Kern W, Aul C, Maschmeyer G, Kuse R, Kerkhoff A, Grote-Metke A, Eimermacher H, Kubica U, Wormann B, Buchner T, Hiddemann W (1998): Granulocyte colony-stimulating factor shortens duration of critical neutropenia and prolongs disease-free survival after sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy for refractory and relapsed acute myeloid leukemia. German AML Cooperative Group. *Ann Hematol* 77, 115-122.
- 59 Larson RA, Boogaerts M, Estey E, Karanes C, Stadtmauer EA, Sievers EL, Mineur P, Bennett JM, Berger MS, Eten CB, Munteanu M, Loken MR, Van Dongen JJ, Bernstein ID, Appelbaum FR (2002): Antibody-targeted chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). *Leukemia* 16, 1627-1636.
- 60 Larson RA (2003): Is modulation of multidrug resistance a viable strategy for acute myeloid leukemia? *Leukemia* 17, 488-491.
- 61 Löwenberg B, Downing JR, Burnett A (1999): Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 341, 1051-1062.
- 62 Löwenberg B, van Putten W, Theobald M, Gmur J, Verdonck L, Sonneveld P, Fey M, Schouten H, de Greef G, Ferrant A, Kovacsovics T, Gratwohl A, Daenen S, Huijgens P,

- Boogaerts M (2003): Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 349, 743-752.
- 63 Lowenthal RM, Bradstock KF, Matthews JP, Bishop JF, Juneja S, Cobcroft R, Eliadis P, Enno A, Gill D, Herrmann RP, Manoharan A, Page FJ, Rooney KF, Rosenfeld D, Seldon M, Taylor KM, Wolf MM, Young GA (1999): A phase I/II study of intensive dose escalation of cytarabine in combination with idarubicin and etoposide in induction and consolidation treatment of adult acute myeloid leukemia. Australian Leukaemia Study Group (ALSG). *Leuk Lymphoma* 34, 501-510.
 - 64 Mandelli F, Vegna ML, Avvisati G, Amadori S, Spadea A, Cacciola E, Cantore N, De Laurenzi A, De Rosa C, Fioritoni G, Auzanneau C, Tilly H, Vilmer E, Bardou V J, D Blaise (1992): A randomized study of the efficacy of postconsolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia: a report of the Italian Cooperative Group GIMEMA. *Ann Hematol* 64, 166-172.
 - 65 Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei E, 3rd (1994): Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 331, 896-903.
 - 66 Mitus AJ, Miller KB, Schenkein DP, Ryan HF, Parsons SK, Wheeler C, Antin JH (1995): Improved survival for patients with acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 13, 560-569.
 - 67 Moloney WC (1987): Radiogenic leukemia revisited. *Blood* 70, 905-908.
 - 68 Noon MA, Hess CE (1976): Acute leukemia in adults: comparison of survival between a treated and an untreated group. *South Med J* 69, 1157-1160.
 - 69 Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Andersson M, Daugaard G, Ersboll J, Hansen SW, Hou-Jensen K, Nielsen D, Sigsgaard TC, Specht L, Osterlind K (1993): Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia* 7, 1975-1986.
 - 70 Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH, Nerlov C (2002): Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Blood* 99, 1909-1912.
 - 71 Petti MC, Broccia G, Caronia F, Di Raimondo F, Fioritoni G, Ladogana S, Leone G, Liso V, Musso M, Neri A, Peta A, Petti N, Resegotti L, Tabilio A, Vegna MI, Mandelli F (1990): Therapy of acute myelogenous leukemia in adults. *Haematol Blood Transfus* 33, 249-253.
 - 72 Powles RL, Selby PJ, Palu G, Morgenstern G, McElwain TJ, Clink HM, Alexander P (1979): The nature of remission in acute myeloblastic leukaemia. *Lancet* 2, 674-676.
 - 73 Preisler H, Davis RB, Kirshner J, Dupre E, Richards F, 3rd, Hoagland HC, Kopel S, Levy RN, Carey R, Schulman P, Gottlieb A, McIntyre R and the Cancer and Leukemia Group B (1987): Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood* 69, 1441-1449.
 - 74 Preisler HD, Raza A, Early A, Kirshner J, Brecher M, Freeman A, Rustum Y, Azarnia N, Priore R, Sandberg A, Block AM, Browman G, Walker I, Benjer A, Miller K, D Arrigo P,

- Doebelin T, Stein A, Bloom M, Lague G, Rustagi P, Barcos M, Larson R, Joyce R. (1987): Intensive remission consolidation therapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 5, 722-730.
- 75 Reiffers J, Huguet F, Stoppa AM, Molina L, Marit G, Attal M, Gastaut JA, Michallet M, Lepeu G, Broustet A, Pris J, Maraninchi D, Hollard D, Faberes C, Mercier M, Hurteloup P, Danel P, Tellier Z, Berthaud P (1996): A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. *Leukemia* 10, 389-395.
 - 76 Reuter C, Auf der Landwehr U, Schleyer E, Zuhlsdorf M, Ameling C, Rolf C, Wormann B, Buchner T, Hiddemann W (1994): Modulation of intracellular metabolism of cytosine arabinoside in acute myeloid leukemia by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Leukemia* 8, 217-225.
 - 78 Robert J, Rigal-Huguet F, Hurteloup P (1992): Comparative pharmacokinetic study of idarubicin and daunorubicin in leukemia patients. *Hematol Oncol* 10, 111-116.
 - 79 Rowe JM (2000): Treatment of acute myelogenous leukemia in older adults. *Leukemia* 14, 480-487.
 - 80 Rowley JD (1981): Down Syndrome and acute leukaemia: increased risk may be due to trisomy 21. *Lancet* 2, 1020-1022.
 - 81 Sandler DP (1987): Epidemiology of acute myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 14, 359-364.
 - 82 Scheulen ME 2003 Antineoplastisch wirksame Substanzen. In Seeber S, Schütte, J. (ed) *Therapiekonzepte Onkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 - 83 Schiller G, Gajewski J, Territo M, Nimer S, Lee M, Belin T, Champlin R (1992): Long-term outcome of high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 80, 2977-2982.
 - 84 Schlenk RF, Dohner H, Pforsich M, Benner A, Fischer K, Hartmann F, Fischer JT, Weber W, Gunzer U, Pralle H, Haas R (1997): Successful collection of peripheral blood progenitor cells in patients with acute myeloid leukaemia following early consolidation therapy with granulocyte colony-stimulating factor-supported high-dose cytarabine and mitoxantrone. *Br J Haematol* 99, 386-393.
 - 85 Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, del Valle F, Weber C, Pralle H, Fischer JT, Gunzer U, Pezzutto A, Weber W, Grimminger W, Preiss J, Hensel M, Frohling S, Dohner K, Haas R, Dohner H (2003): Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia* 17, 1521-1528.
 - 86 Schoch C, Haase D, Haferlach T, Gudat H, Buchner T, Freund M, Link H, Lengfelder E, Wandt H, Sauerland MC, Loffler H, Fonatsch C (1996): Fifty-one patients with acute myeloid leukemia and translocation t(8;21)(q22;q22): an additional deletion in 9q is an adverse prognostic factor. *Leukemia* 10, 1288-1295.
 - 87 Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T (2003): Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia*.

- 88 Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR (2000): Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 96, 4075-4083.
- 89 Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LJ, Corso D, De-Blasio A, Gabrilove J, Scheinberg DA, Pandolfi PP, Warrell RP, Jr. (1998): Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 339, 1341-1348.
- 90 Solary E, Drenou B, Campos L, de Cremoux P, Mugneret F, Moreau P, Lioure B, Falkenrodt A, Witz B, Bernard M, Hunault-Berger M, Delain M, Fernandes J, Mounier C, Guilhot F, Garnache F, Berthou C, Kara-Slimane F, Harousseau JL (2003): Quinine as a multidrug resistance inhibitor: a phase 3 multicentric randomized study in adult de novo acute myelogenous leukemia. *Blood* 102, 1202-1210.
- 91 Sorensen JT, Gerald K, Bodensteiner D, Holmes FF (1993): Effect of age on survival in acute leukemia. 1950-1990. *Cancer* 72, 1602-1606.
- 92 Stewart AM (1982): Delayed effects of A-bomb radiation: a review of recent mortality rates and risk estimates for five-year survivors. *J Epidemiol Community Health* 36, 80-86.
- 93 Suci S, Mandelli F, de Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, De Rosa G, Belhabri A, Giustolisi R, Delarue R, Liso V, Mirto S, Leone G, Bourhis JH, Fioritoni G, Jehn U, Amadori S, Fazi P, Hagemeijer A, Willemze R (2003): Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 102, 1232-1240.
- 94 Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, Shepherd L, Willman C, Bloomfield CD, Rowe JM, Wiernik PH (1997): All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 337, 1021-1028.
- 95 Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Adami J, Gospodarowicz M, Wacholder S, Inskip P, Tucker MA, Fraumeni Jr. JF, Boice Jr. JD (1993): Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 85, 1932-1937.
- 96 Vaughan WP, Karp JE, Burke PJ (1980): Long chemotherapy-free remissions after single-cycle timed-sequential chemotherapy for acute myelocytic leukemia. *Cancer* 45, 859-865.
- 97 Vignetti M, de Witte T, Suci S, Zittoun R, Resegotti L, Liso V, Willemze R, Belhabri A, Amadori S, Giustolisi R, Labar B, Fioritoni G, Rossi-Ferrini P, Leoni G, Jehn U, Fazi P, Petti MC, Mandelli F (2003): Daunorubicin (DNR) vs Mitoxantrone (MTZ) vs Idarubicin (IDA) Administered during Induction and Consolidation in Acute Myelogenous Leukemia (AML) Followed by Autologous or Allogeneic Stem Transplantation (SCT): Results of the EORTC-GIMEMA. *Blood* 102, (abs. 611).
- 98 Vogler WR, Winton EF, Gordon DS, Raney MR, Go B, Meyer L (1984): A randomized comparison of postremission therapy in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group trial. *Blood* 63, 1039-1045.

- 99 Vogler WR (1992): Strategies in the treatment of acute myelogenous leukemia. *Leuk Res* 16, 1143-1153.
- 100 Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, Bickers JN, Hynes HE, Welborn JL, Simon SR, Grever M (1996): A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 88, 2841-2851.
- 101 Weil M, Glidewell OJ, Jacquillat C, Levy R, Serpick AA, Wiernik PH, Cuttner J, Hoogstraaten B, Wasserman L, Ellison RR, Gailani S, Brunner K, Silver RT, Rege VB, Cooper MR, Lowenstein L, Nissen NI, Haurani F, Blom J, Boiron M, Bernard J, Holland JF (1973): Daunorubicin in the therapy of acute granulocytic leukemia. *Cancer Res* 33, 921-928.
- 102 Wiernik PH (1976): Advances in the management of acute nonlymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 136, 1399-1403.
- 103 Wiernik PH, Banks PL, Case DC, Jr., Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, Ritch PS, Enck RE, Weitberg AB (1992): Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 79, 313-319.
- 104 Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G, Caronia F, Hayat M, Stryckmans P, Rotoli B, Leoni P, Peetermans ME, Dardenne M, Vegna ML, Petti MC, Solbu G, Suci S (1995): Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 332, 217-223.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. med. M. E. Scheulen für die Überlassung des Themas bedanken. Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Flaßhove danke ich für die intensive Betreuung und dem unermüdlichen Einsatz bei den Korrekturen. Frau Roggenbuck darf ich für die Hilfe bei der Auswertung danken. Herrn Barth von der Firma Grafik Service danke ich für das Layout der Arbeit.

Besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir durch ihre Unterstützung diesen Weg erst ermöglicht haben. Meiner Ehefrau Stefanie danke ich für die vielen Stunden der Rücksichtnahme und ihre ständige Aufmunterung, ohne die ich vielleicht nicht durchgehalten hätte.

9 Lebenslauf

Name und Adresse	Sebastian Sohrab, wohnhaft in Schermbeck
Geburtstag	22.April 1965 in Erlangen
Eltern	Dr. med. Darius Sohrab, Internist, und Frau Monika, geb. Wienert, Hausfrau
Familienstand	Verheiratet mit Stefanie Löpker, Fachkrankenschwester 2 Töchter Carolina Clara Stefanie Alexandra Maria Luise
Schul Ausbildung	Overberg - Grundschule Dinslaken 1971 - 1975 Theodor - Heuss - Gymnasium Dinslaken 1975 - 1984
Wehrdienst	Sanitätsdienst der Marine an Bord des „Tender Saar“, 1./ Minensuchgeschwader Flensburg 02.07.1984 - 30.09.1985 Ausbildung zum Taucherarztgehilfen
Studium	Universität - GHS - Essen 01.10.1985 - 31.05.1992 <u>Famulatur</u> Dept. of Cardiology, Prof. Levine MD, Henry Ford Hospital, Detroit, USA 01.08.1989 - 03.09.1989 <u>Praktisches Jahr</u> (Wahlfach Anästhesie) Dept. of Anesthesiology, Prof. J. Seltzer MD, Thomas Jefferson University Hospital Philadelphia, USA 01.12.1991 - 27.02.1992
Berufstätigkeit	Philippusstift Essen, Medizinische Klinik CA Dr. Becker 01.07.1992 bis 30.04.1997 (AiP bis Dezember 1993) Interdisziplinäre Intensivstation 01.07.1995 - 30.06.1996 Ruhrlandklinik Essen, Abt. Pneumologie, Prof. Dr. N. Konietzko, 01.05.1997 bis 30.06.2002 Ev. Krankenhaus Bethesda zu Duisburg 1.OA der Abt. Pneumologie, CA Dr. med. C. Maurer seit 01.08.2002 Niedergelassen als Pneumologe in Duisburg seit 01.07.2005
Zusatzqualifikationen	Facharzt für Innere Medizin seit 24.02.1999 Schwerpunkt Pneumologie seit 31.03.2001 Zusatzbezeichnung Allergologie 12.06.2001 Zusatzbezeichnung Sportmedizin 10.10.1995 Zusatzbezeichnung Tauchmedizin (GTÜM e.V.) 15.09.1996

Fachkunde Rettungsdienst 29.03.1994
Fachkunde Internistische Röntgendiagnostik 9.3.1999
Fachkunde Sigmoido-Koloskopie 9.3.1999
Fachkunde Verkehrsmedizinische Qualifikation 24.09.2002
Fortbildungsseminar „Leitender Notarzt“ 9.12.1997
Studienarzt Bronchialkarzinom Feldstudie des BMG 1997 - 2000
Qualitätsbeauftragter im Krankenhauswesen (TÜV Pfalz) 12.2002

Hobbies

Tauchen, Skifahren, Fotografie, Schlagzeug